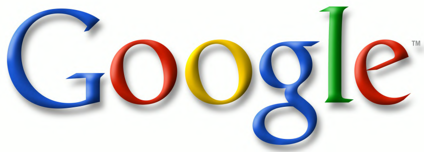
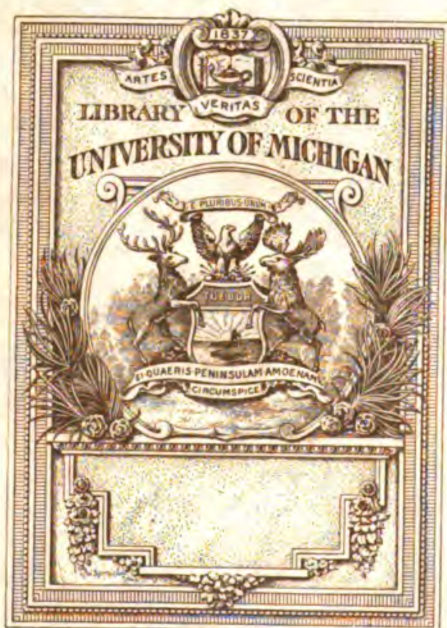




Grundzüge der Physikalischen Chemie in ihrer Beziehung zur Biologie

von S. G. Hedin


1837
ARTES
SCIENTIA
VERITAS
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE

Grundzüge

der

Physikalischen Chemie

in ihrer

Beziehung zur Biologie

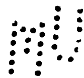
Grundzüge der Physikalischen Chemie in ihrer Beziehung zur Biologie

Von

S. G. Hedin
Professor der medizinischen und physiologischen Chemie
an der Universität Uppsala

Inhalt: I. Osmotischer Druck. II. Kolloide. III. Aus der chemischen Reaktionslehre. IV. Die Enzyme. Antigene und Antikörper. V. Ionen- und Salzwirkung

Wiesbaden
Verlag von J. F. Bergmann
1915



Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A G., Würzburg.

Vorrede.

Um einer freundlichen Aufforderung des Herrn Verlegers entgegenzukommen, lasse ich hiermit eine kurze Darstellung über die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Biologie erscheinen. Von der physikalischen Chemie werden nur diejenigen Teile berücksichtigt, welche meiner Ansicht nach bisher für das Verständnis der physiologischen Vorgänge von Belang waren. Ich bin mir dessen wohl bewusst, dass die Ansichten in betreff der Bedeutung der physikalischen Chemie für gewisse der in diesem Buche abgehandelten Fragen ziemlich weit auseinander gehen. Dies dürfte wohl insbesondere der Fall sein betreffs der Lehre von den Wirkungen und Hemmungserscheinungen der Enzyme. Da aber die bei diesen Prozessen wirksamen Substanzen wie Kolloide sich verhalten, dürfte es bis auf weiteres unumgänglich sein, die erwähnten Vorgänge auch vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus zu behandeln.

Uppsala, im Mai 1915.

Der Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.

Erstes Kapitel.

Osmotischer Druck.

Allgemeines.

Eine Form von flüssigen Gemischen, welche die Aufmerksamkeit der neueren Forschung in ungewöhnlichem Grade auf sich gezogen hat, sind die sog. verdünnten Lösungen, d. h. Gemische, welche einen Bestandteil in grossem Überschuss im Vergleich mit den übrigen enthalten. Jener wird als Lösungsmittel bezeichnet, diese als gelöste Stoffe. Die Lösungsmittel sind für ungleiche Stoffe verschieden. Bekanntlich gibt es Stoffe, welche wohl in Wasser aber nicht in Alkohol löslich sind und vice versa. Wahrscheinlich existiert eine nähere Beziehung zwischen dem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel, welche man als eine Anziehung zwischen den Molekülen beider sich denken kann. Infolge einer solchen Anziehung kommt die Lösung zustande. Durch diese Anziehung wird auch die sog. Diffusion zustande gebracht, infolge deren der aufgelöste Stoff in dem ganzen zu seiner Verfügung stehendem Lösungsmittel derart sich verbreitet, dass schliesslich eine homogene Flüssigkeit entsteht, die überall auf dem gleichen Volumen die gleiche Menge gelöster Substanz enthält.

Wird eine homogene Lösung mit einer neuen Menge des reinen Lösungsmittels in unmittelbare Berührung gebracht, so entsteht auch infolge der Diffusion allmählich eine gleichmässige Verteilung der gelösten Substanz auf die ganze Flüssigkeit. Dieser Endzustand kann in zweierlei Weise zuwege gebracht werden. Einerseits dringt die gelöste Substanz in das reine Lösungsmittel hinein, anderseits dieses in die Lösung. Finden sich beim Anfang des Versuches die Lösung und das reine Lösungsmittel in unmittelbarer Berührung miteinander, so finden die beiden angedeuteten Prozesse sur selben Zeit statt. Dasselbe geschieht, wenn die zwei Flüssigkeiten durch eine Membran getrennt sind, welche sowohl die gelöste Substanz wie das Lösungsmittel durchlässt.

Anders stellt sich aber die Sache, wenn die beiden Flüssigkeiten durch eine sog. halbdurchlässige oder semipermeable Membran gegeneinander abgegrenzt sind, d. h. eine Membran, die wohl dem Lösungsmittel aber nicht

den Molekülen des gelösten Stoffes den Durchtritt gewährt. In solchen Fällen kann nur die eine der erwähnten Strömungen, nämlich die von Lösungsmittel durch die Membran in die Lösung zustande kommen. Infolge der Anziehung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel dringt also das reine Lösungsmittel in die Lösung, bis etwa entstandener Gegendruck der Strömung eine Grenze setzt.

In bezug auf eine gegebene Lösung halbdurchlässige Membranen, welche nach dem Gesagten wohl das Lösungsmittel aber nicht den gelösten Stoff durchlassen, sind einerseits künstlich hergestellt worden, anderseits kommen solche oder in der gleichen Weise wirkende Einrichtungen in der Natur vor. Zu ersteren gehören die sog. Niederschlagsmembranen, welche auf der Grenze zwischen zwei Lösungen erzeugt werden, die mit einander einen Niederschlag ergeben. Solche sind zuerst von M. Traube hergestellt worden[1]). Die am meisten bekannte ist die Membran aus Ferrozyankupfer, welche an der Grenze zwischen einer einigermassen konzentrierten Lösung von Kupfersulfat und einer Ferrozyankaliumlösung gebildet wird. Lässt man aus einer Pipette Tropfen von einer etwa 20%igen Kupfersulfatlösung in eine etwa 7%ige Ferrozyankaliumlösung vorsichtig einfliessen, so entsteht sofort die Membran, und die blaugefärbten Tropfen bleiben durch die braune Haut gegen die gelbe Lösung abgegrenzt. Dies beweist eben, dass die Membran für die beiden gelösten Stoffe, Kupfersulfat und Ferrozyankalium, entweder gar nicht oder nur sehr schwer durchlässig ist. Die Tropfen nehmen sofort schnell an Volumen zu und zwar durch Aufnahme von Wasser, weil die starke Kupfersulfatlösung für Wasser ein grösseres Anziehungsvermögen besitzt als die Ferrozyankaliumlösung. Ist also die Differenz zwischen dem Wasseranziehungsvermögen (oder den Konzentrationen) der beiden Lösungen zu gross, so steigt das Volumen der Tropfen zu einer solchen Grösse, dass die umgebende Membran infolge der Spannung platzt. Bei passendem Verhältnis zwischen den Konzentrationen der beiden Lösungen bleibt aber die Membran erhalten, und die blauen Tropfen bleiben meist dicht unter der Oberfläche der Ferrozyankaliumlösung hängen. Bei der leisesten Berührung sowie auch bei Strömungen in der Flüssigkeit platzt aber die Membran leicht.

Um der Ferrozyankupfermembran eine grössere Festigkeit zu verleihen, liess Pfeffer dieselbe sofort bei ihrer Bildung einer festen starren Wand sich anlehnen[2]). Zu dem Zwecke wandte er kleine poröse Tonzellen an, welche nach sorgfältiger Reinigung derart mit Kupfersulfat und Ferrozyankalium behandelt wurden, dass die Membran in der Tonwand gebildet wurde. Bei tadelfreier Herstellung der Membran erwies sich die Zelle für gelösten Rohrzucker undurchlässig, gewährte aber reinem Wasser den Durchtritt.

Wenn also die Zelle, mit Rohrzuckerlösung gefüllt und mit einem geschlossenen Quecksilbermanometer versehen, in reines Wasser eingetaucht wurde, so trat infolge der Anziehung zwischen dem gelösten Zucker und dem Lösungs-

[1]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1867, S. 87 u. 129.

[2]) Osmotische Untersuchungen, Leipzig 1877.

mittel Wasser in die Zelle hinein, bis der durch Emporsteigen des Quecksilbers im Manometerrohr erzeugte Gegendruck das weitere Eindringen von Wasser verhinderte. Der Zug zwischen Zucker und Wasser existiert fortwährend, und da der Zucker mit der gleichen Kraft vom Wasser angezogen wird wie dieses vom Zucker, und da ferner der Zucker durch die Membran nicht passieren kann, so übt der Zucker gegen die Membran einen gewissen Druck aus. Dieser wird der osmotische Druck der eingeschlossenen Lösung genannt. Da derselbe nach dem eben Gesagten gleich der Kraft sein muss, mit welcher das Wasser in die Zelle einzudringen bestrebt ist, so kann der osmotische Druck nach eingetretenem Gleichgewicht direkt am Steigrohr abgelesen werden. Aus den Bestimmungen von PFEFFER ergab sich zunächst, dass der osmotische Druck einer Rohrzuckerlösung deren Konzentration proprotional ist, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

Konz. (c)	Osm. Druck (p)	$\frac{p}{c}$
1 %	53,2 cm Hg	53,2
2 „	101,6 „ „	50,8
4 „	208,2 „ „	52,1
6 „	307,5 „ „	51,3.

Ferner fand PFEFFER, dass der osmotische Druck mit der Temperatur langsam steigt, und nach weiter unten zu besprechenden Untersuchungen von MORSE und seinen Mitarbeitern (S. 6) steigt der osmotische Druck für Rohrzucker der absoluten Temperatur proportional wie der Gasdruck. Nach den Versuchen von MORSE ist die Ferrozyankupfermembran auch für Traubenzucker undurchlässig. Versucht man aber mit der PFEFFER'schen Methode Bestimmungen des osmotischen Druckes für solche Stoffe auszuführen, welche, wenn auch nur langsam, durch die Ferrozyankupfermembran zu passieren vermögen, so fallen die erhaltenen Werte zu gering aus. Der Umstand, dass man bei der Wiederholung von PFEFFERS Versuchen nicht genügend darauf geachtet hat, dass die Membran für den gelösten Stoff völlig impermeabel sein muss, hat viele Messungen des osmotischen Druckes unbrauchbar gemacht.

Die Herstellung der Ferrozyankupfermembran ist mit grossen technischen Schwierigkeiten verbunden, was bereits von PFEFFER hervorgehoben wurde. Die ausgedehnten Untersuchungen über die direkte Messung des osmotischen Druckes von Rohrzucker- und Traubenzuckerlösungen mit Hilfe von Ferrozyankupfermembranen, welche von H. N. MORSE und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden sind, dürften wohl die genauesten Resultate ergeben haben, die überhaupt erhalten worden sind[1]). Auf dieselben werden wir weiter unten zurückkommen; sie beziehen sich auf die Bedeutung der Konzentration und der Temperatur und bestätigen die Resultate von PFEFFER.

[1]) Amer. Chem. Journ. **26, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 45.**

Ausser der eben erwähnten Methode der direkten Messung des osmotischen Druckes in absolutem Masse gibt es auch andere Methoden, welche auch auf der Anwendung halbdurchlässiger Membranen fussen, aber durch welche nur das Verhältnis zwischen den durch verschiedene gelöste Stoffe erzeugten Druckgrössen bestimmt werden kann. Diese Methoden werden weiter unten ausführlicher besprochen (S. 13 u. 16). Wie wir ersehen werden, lässt sich auf Grund dieser Bestimmungen der Satz aufstellen, dass analog gebaute Stoffe in der gleichen molekularen Konzentration dieselbe osmotische Wirkung zeigen.

Es ist das Verdienst VAN'T HOFFS, zuerst auf die Übereinstimmung hingewiesen zu haben, welche zwischen den Gesetzen des Gasdruckes und denen des osmotischen Druckes bestehen [1]).

Für die Gase findet man bei gegebener Temperatur ein sehr einfaches Verhältnis zwischen Druck (p) und Volumen (v), indem dieselben einander umgekehrt proportional geändert werden: $p = \frac{\text{konst.}}{v}$ oder $p \cdot v = \text{konst.}$ (BOYLE-MARIOTTES Gesetz). Nun ist das Volumen (v) der Konzentration (c) des Gases umgekehrt proportional, und wir können also anstatt v in die obige Formel die Grösse $\frac{1}{c}$ einführen; wir erhalten also $\frac{p}{c} = \text{konst.}$, was ein Ausdruck für die Tatsache ist, dass der Gasdruck der Konzentration des Gases proportional ist. Dasselbe gilt aber auch für den osmotischen Druck von Zuckerlösungen nach den bereits angeführten Versuchen von PFEFFER und den weiter unten zu besprechenden Bestimmungen von MORSE und Mitarbeitern.

Bei der Temperatur t ist nach dem GAY-LUSSACschen Gesetz, wenn p_0 und v_0 Druck und Volumen bei 0^0 bezeichnen,

$$P = p_0\ (1 + 0{,}003663\ t)$$

der Druck, welchen das Gas bei konstant gehaltenem Volumen v_0 ausüben würde, und

$$V = v_0\ (1 + 0{,}003663\ t)$$

das Volumen, welches das Gas bei konstant gehaltenem Druck p_0 einnehmen würde. Ändern sich zur selben Zeit Druck und Volumen und bezeichnen wir Druck und Volumen bei t^0 mit p_t und v_t, so ergibt sich nach BOYLE-MARIOTTES Regel:

$$p_t \cdot v_t = P \cdot v_0 = p_0 \,.\, v_0\,(1 + 0{,}003663\ t) = p_0 \cdot v_0 \left(1 + \frac{t}{273}\right).$$

Setzen wir nun in diese Formel anstatt t den Wert T — 273 ein, so vereinfacht sich die Formel zu

$$v_T \cdot p_T = p_0 \cdot v_0 \cdot \frac{T}{273},$$

[1]) Lois de l'équilibre chimique dans l'état dilué ou dissous, Stockholm 1886; auch in Zeitschr. physik. Chem. 1, 481 (1887).

wenn wir zur selben Zeit v_t und p_t gegen die entsprechenden Werte für die Temperatur T austauschen. Die Temperatur T wird von -273^0 gerechnet und wird die absolute Temperatur genannt.

Nach der AVOGADROschen Regel für Gase enthalten sämtliche Gase unter den gleichen Bedingungen der Temperatur und des Druckes in der Volumeneinheit die gleiche Anzahl Moleküle. Verschiedene Gase, welche in dem gleichen Volumen Mengen enthalten, die wie die Molekulargewichte der betreffenden Gase sich verhalten, haben folglich den gleichen Druck. Für einen solchen Fall wird der in der obigen Formel enthaltene Ausdruck $\frac{p_0 v_0}{273}$ der gleiche für alle Gase und nur von den gewählten Masseinheiten abhängig. Der Ausdruck $\frac{p_0 v_0}{273}$ wird deshalb die Gaskonstante genannt und mit R bezeichnet. Wir haben folglich

$$p_T \cdot v_T = \frac{p_0 v_0}{273} \cdot T = R \cdot T.$$

Nach ausgeführten Bestimmungen ist der Druck, welchen ein Grammmolekül oder ein Mol eines Gases (so viele Gramme wie das Molekulargewicht des Gases angibt in einem Liter enthalten) bei 0° auf die Wände des Gefässes ausübt = 22,412 Atmosphären (oder 22,412 × 760 mm Hg). Zählen wir, wie gewöhnlich, den Druck in Atmosphären und das Volumen in Litern, so ergibt sich

$$p_T \cdot v_T = \frac{22,412}{273} \cdot T = 0,0821 \cdot T$$

und R ist folglich = 0,0821.

Kehren wir nun zu PFEFFERS Messungen des osmotischen Druckes von Rohrzucker zurück. Aus den Bestimmungen ergab sich, dass der osmotische Druck einer 1%igen Rohrzuckerlösung bei 0° 0,649 Atm. betrug. Das Volumen von 1000 g 1%iger Lösung ist bei 0° 977 ccm und dasselbe enthält 10 g Rohrzucker. Das Volumen einer 1%igen Lösung, welche ein Mol Rohrzucker (342 g) enthält, ist folglich 997 · 34,2 ccm oder 34,1 Liter. Aus der eben für die Gase hergeleiteten Formel ergibt sich der entsprechende Druck wie folgt

$$p_T = \frac{0,0821 \cdot T}{v_T} = \frac{0,0821 \cdot 273}{34,1} = 0,657 \text{ Atm.}$$

Die direkt aus den Versuchen gefundene Zahl war 0,649 Atm.

Aus der Übereinstimmung zwischen dem aus den Gasgesetzen berechneten Druck und dem experimentell gefundenen osmotischen Druck folgt, dass der osmotische Druck von Rohrzucker ebenso gross ist wie der Gasdruck, den man finden würde, wenn die gelöste Substanz als Gas den gleichen Raum wie die Lösung bei der gleichen Temperatur erfüllte. (VAN'T HOFF.)

Da ferner nach weiter unten zu erwähnenden Versuchen mit semipermeablen Membranen Lösungen von analog gebauten Stoffen in der gleichen molekularen Konzentration den nämlichen osmotischen Druck zeigen, so ist mit weiter unten

zu besprechenden Beschränkungen (S. 11) die Avogadrosche Regel auch für Lösungen in Geltung.

Eigentlich fusst die Berechnung von van't Hoff bezüglich der Übereinstimmung zwischen Gasdruck und osmotischem Druck ausschliesslich auf den Bestimmungen von Pfeffer.

Die neuerdings von Morse und seinen Mitarbeitern ausgeführten Kontrollbestimmungen des osmotischen Druckes von Zucker sind nach der Methode von Pfeffer aber mit sehr verfeinerter Technik bewerkstelligt worden. Die Ferrozyankupfermembran hat sich sowohl für Traubenzucker wie für Rohrzucker undurchlässig erwiesen; beide Zuckerarten sind auch in Arbeit gezogen und zwar zum Teil in viel stärkeren Konzentrationen und auch bei höheren Temperaturen als in Pfeffers Versuchen. Die Bestimmungen haben mit beiden Stoffen zu dem Schluss geführt, dass der osmotische Druck besonders bei Temperaturen über 30° gleich ist dem Drucke eines Gases, das in äquivalenter Molekularmenge bei der gleichen Temperatur *das Volumen des reinen Lösungsmittels einnimmt*. Die folgende Tabelle ergibt Ziffern, welche mit Rohrzuckerlösungen in verschiedenen Konzentrationen und bei verschiedenen Temperaturen erhalten wurden [1]). Die Konzentrationen sind normale, wenn man unter Normallösung eine Lösung versteht, welche ein Grammolekül auf ein Liter *Wasser* enthält (nicht ein Grammolekül auf ein Liter *Lösung*). Die als Resultate eingetragenen Ziffern geben das *Verhältnis des gefundenen osmotischen Druckes zum berechneten Gasdruck* an für die angewandte Konzentration und Temperatur. Bei vollkommener Übereinstimmung zwischen osmotischem Druck und Gasdruck würde dieses Verhältnis = 1 sein. Wie ersichtlich ist die Übereinstimmung besser für höhere Temperaturen als für niedrige. Da aber die Übereinstimmung für alle Temperaturen eine genügende ist, so erleuchtet aus den Versuchen, dass das Gay-Lussac'sche Gesetz (S. 4) auch für den osmotischen Druck in Geltung ist.

Konzentrationen der Rohrzuckerlösungen.

Temp.	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
0°	(1,106)	1,061	1,061	1,060	1,069	1,077	1,083	1,093	1,104	1,115
5°	1,082	1,063	1,058	1,059	1,067	1,074	1,084	1,093	1,102	1,115
10°	1,082	1,060	1,059	1,060	1,066	1,073	1,083	1,092	1,102	1,113
15°	1,082	1,061	1,061	1,059	1,068	1,073	1,083	1,093	1,102	1,115
20°	1,084	1.062	1,060	1,060	1,067	1,073	1,084	1,093	1,103	1,115
25°	1,084	1,059	1,060	1,059	1,065	1,071	1,083	1,093	1,102	1,113
30°	1,000	1,020	1,031	1,040	1,050	1,060	1,069	1,081	1,089	1,101
40°	1,003	1,011	1,024	1,038	1,046	1,054	1,059	1,067	1,076	1,085
50°	1,000	1,002	1,009	1,017	1,025	1,032	1,041	1,049	1,059	1,071
60°	1,000	1,001	0,999	1,000	1,006	1,015	1,020	1,027	1,033	1,044
70°	—	—	—	—	1,000	1,002	0,999	1,008	1,015	1,023
80°	—	—	—	—	—	—	—	1,001	1,000	1,000

[1]) Amer. Chem. Jonrn. **45** 92 (1912).

In bezug auf die absolute Grösse des osmotischen Druckes sei bemerkt, dass die grösste in den erwähnten Versuchen angewandte Konzentration (1,0 normale oder 34%ige) einen Druck von 24 Atm. ergab. Es handelt sich also um ganz beträchtliche Druckgrössen. Die Resultate von MORSE und Mitarbeitern unterscheiden sich von PFEFFERs Ergebnissen nur insofern, dass der dem osmotischen Drucke gleichkommende Gasdruck im ersten Falle (MORSE u. a.) für das Volumen des angewandten Lösungsmittels (siehe oben) und im letzten (VAN'T HOFF) für das Volumen der Lösung berechnet wurde.

Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes kristalloider Substanzen ist nur mit Anwendung von Ferrozyankupfermembranen ausgeführt worden. Die kristalloiden Stoffe, für welche die Bestimmung gelungen ist, sind Rohrzucker und Traubenzucker, und nur für diese Stoffe ist deshalb die Übereinstimmung zwischen dem osmotischen Drucke und dem Gasdrucke erwiesen. Der Misserfolg, über welchen beim Gebrauch von anderen Membranen als solche aus Ferrocyankupfer berichtet wurde, dürfte wohl zum Teil daran liegen, dass die angewandten Membranen für den gelösten Stoff nicht völlig impermeabel waren. Indessen haben KAHLENBERG [1]) sowie WILCOX [2]) Versuche mit Pyridinlösungen von Zucker und Kautschukmembranen ausgeführt, welche keine mit der Theorie von VAN'T HOFF stimmende Werte ergaben, obwohl die Membran in diesem Falle wirklich halbdurchlässig war. E. COHEN und J. W. COMMELIN [3]) haben Fehlerquellen in diesen Versuchen nachgewiesen, aber trotzdem mit einer derartigen Anordnung keine stimmende Resultate bekommen.

Die Frage, wie man das Zustandekommen des osmotischen Druckes sich denken soll, ist verschieden beantwortet worden. Wenn man von der Übereinstimmung zwischen dem osmotischen Druck und dem Gasdruck ausgeht, liegt es am nächsten anzunehmen, dass beide in der gleichen Weise entstehen nämlich — nach der kinetischen Theorie — durch das Anprallen der in vibratorischer Bewegung befindlichen Moleküle gegen die Wände des Gefässes (beim Gasdruck) oder gegen die Oberfläche der Lösung (beim osmotischen Druck). In dieser Weise lässt sich aber entweder nicht oder nur sehr schwer erklären, warum im PFEFFERschen Versuche (S. 3) Wasser durch die Membran in die Zelle eindringt. Die oben angewandte Anschauungsweise, nach welcher der osmotische Druck durch eine Anziehung zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff zustande kommt, erklärt ungezwungen das erwähnte Phänomen.

Die ausserordentlichen experimentellen Schwierigkeiten, welche der Herstellung von Membranen in dem Wege stehen, welche für die direkte Messung des osmotischen Druckes sich eignen, hat gemacht, dass die Bestimmung in fast allen Fällen leichter und sicherer mit Hilfe indirekter Methoden geschieht.

---

1) Journ. Physik. Chem. **10**, 141 (1906).

2) Ebenda **14**, 576 (1910).

3) Zeitschr. physik. Chem. **64**, 1 (1908).

Indirekte Methoden zur Messung des osmotischen Druckes.

Wenn man, wie wir oben getan haben, den osmotischen Druck als eine Anziehung zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel auffasst, so folgt unmittelbar, dass der osmotische Druck einer eventuellen Trennung des gelösten Stoffes vom Lösungsmittel Widerstand leisten muss. Es gibt verschiedene Wege, auf welche diese Trennung bewerkstelligt werden kann. Unter diesen wollen wir nur zwei näher ins Auge fassen, nämlich die Entfernung des Lösungsmittels aus der Lösung einer nicht flüchtigen Suhstanz durch Verdampfung und das Ausfrieren des Lösungsmittels aus einer verdünnten Lösung. Wenn der osmotische Druck durch eine Anziehung zwischen Lösungsmittel und gelöster Substanz bedingt ist, so müssen verschiedene Lösungen, welche mit demselben Lösungsmittel hergestellt sind und den gleichen osmotischen Druck besitzen, das Lösungsmittel gleich stark anziehen und folglich dieselbe Dampfspannung zeigen. Da nun verschiedene Lösungen bei der Siedetemperatur (unter dem nämlichen Luftdruck) alle den gleichen Dampfdruck haben, so sieden Lösungen gleichen osmotischen Druckes bei derselben Temperatur. Ferner ist klar, dass die Dampfspannung des Lösungsmittels über der Lösung eines nicht flüchtigen Stoffes infolge der Anziehung zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff geringer sein muss als die über dem reinen Lösungsmittel bei der gleichen Temperatur. Beim Sieden des reinen Wassers bei 100° ist der Dampfdruck eine Atmosphäre. Ist nun eine Wasserlösung einer nicht flüchtigen Substanz vorhanden, so erreicht die Dampfspannung des Wassers bei 100° nicht eine Atm.; die Spannung des Wasserdampfes überwindet folglich nicht den Atmosphärdruck bei 100°, und die Lösung braucht eine höhere Temperatur als 100° um den Dampfdruck von einer Atm. zu erreichen und sieden zu können. Folglich liegt der Siedepunkt einer solchen Lösung höher als 100°. Der Betrag in Graden, um welchen der Siedepunkt einer Lösung den des reinen Lösungsmittels übersteigt, wird die *Siedepunktserhöhung* der Lösung genannt.

In einer Weise, auf die hier nicht des näheren eingegangen werden kann, lässt sich herleiten, dass für verdünnte Lösungen eines Stoffes in einem gegebenen Lösungsmittel die Siedepunktserhöhung der Konzentration oder dem osmotischen Drucke proportional ist. Dasselbe gilt für alle Lösungsmittel; doch ist die Siedepunktserhöhung für dieselbe Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln ungleich. Die Siedepunktserhöhung einer Wasserlösung die in einem Liter ein Mol eines Stoffes enthält wird die *molekulare Siedepunktserhöhung* genannt und beträgt 0°,52. Dieselbe Zahl ist für Äthylalkohol 1°,15, Chloroform 3°,66, Benzol 2°,7. Diese Gesetzmässigkeiten bezüglich der Dampfdruckerniedrigung und Siedepunktserhöhung waren von Raoult für viele Stoffe

experimentell begründet[1]) bevor dieselben von VAN'T HOFF theoretisch hergeleitet wurden[2]).

Ein anderes für die physiologische Chemie viel wichtigeres Gesetz wurde auch zunächst von RAOULT experimentell gefunden und dann von VAN'T HOFF theoretisch bestätigt. Dieses Gesetz lautet: Löst man in einem beliebigen Lösungsmittel äquimolekulare Mengen beliebiger Substanzen auf, so wird der Gefrierpunkt um gleich viel erniedrigt[3]). Der Betrag in Graden, um welchen der Gefrierpunkt erniedrigt wird, heisst Gefrierpunktserniedrigung und wird mit Δ bezeichnet. Dieselbe ist für einen gegebenen Stoff dem Gehalte an gelöster Substanz proportional. [BLAGDEN][4]). Diese Gesetze sind nur für verdünnte Lösungen in Geltung. Die molekulare Gefrierpunktserniedrigung ist für Wasser als Lösungsmittel 1°,86, für Phenol 7°,3, für Benzol 5°, für Eisessig 3°,9.

Es sei in diesem Zusammenhang hervorgehoben, dass beim Gefrieren verdünnter Lösungen das reine Lösungsmittel in fester Form ausgeschieden wird. Auch hier werden also Lösungsmittel und gelöster Stoff voneinander geschieden, und das eben in bezug auf den Gefrierpunkt Gesagte kann auch in folgender Weise ausgedrückt werden: Lösungen mit einem gegebenen Lösungsmittel hergestellt, welche denselben osmotischen Druck besitzen, zeigen auch dieselbe Gefrierpunktserniedrigung; diese ist für verdünnte Lösungen dem osmotischen Drucke oder der Konzentration proportional.

Nach einem von VAN'T HOFF angegebenen Verfahren kann die molekulare Siedepunktserhöhung für verschiedene Lösungsmittel aus der Verdampfungswärme und dem Siedepunkt derselben berechnet werden und ebenso die molekulare Gefrierpunktserniedrigung aus der Schmelzwärme und der Schmelztemperatur. Die so berechneten Grössen zeigen eine auffallende Übereinstimmung mit den durch direkte Beobachtungen erhaltenen, und diese Tatsache macht eine gute Stütze aus für die VAN'T HOFFsche Theorie der Lösungen.

Dem oben Gesagten zufolge kann also der osmotische Druck bestimmt werden durch Ermittelung einerseits der Siedepunktserhöhung, anderseits der Gefrierpunktserniedrigung. Die erste Methode hat in der Biologie praktisch keine Anwendung gefunden, weil Lösungen, welche biologisch wichtige Stoffe enthalten, oft beim Sieden oder bereits beim Erwärmen ihre Natur ändern, was die Bestimmung stören könnte. Dafür spielt aber die Ermittelung der Gefrierpunktserniedrigung eine wichtige Rolle in der biologischen Technik. Dieselbe wird mit Hilfe eines von BECKMANN konstruierten Apparates ausgeführt[5]).

In seiner einfachsten Form besteht dieser Apparat aus folgenden Teilen (Fig. 1). Ein starkes Probierrohr (A) mit einem seitlichen Stutzen enthält die

---

[1]) Compt. Rend. **87**, 167 (1878), **104**, 1430 (1887); Zeitschr. physik. Chem. **2**, 357 (1888).

[2]) Ebenda **1**, 481 (1887).

[3]) Ann. chim. phys. [6], **2**, 66 (1884), Compt. Rend. **101**, 1056 (1885).

[4]) Phil. trans. **78**, 277 (1788).

[5]) Zeitschr. physik. Chem. **2**, **7**, **15**, **21**.

zu untersuchende Flüssigkeit und das darin tauchende Thermometer (D). Das Rohr A ist mit zweimal durchbohrtem Stopfen versehen, der einerseits das Thermometer trägt, anderseits einen leicht beweglichen Rührer durchtreten lässt. Durch einen anderen Stopfen ist das Rohr A in einem weiteren und kürzeren Rohre B verfestigt, das als Luftmantel dient. Das ganze steckt im Deckel eines starkwandigen Glases C, das eine Kältemischung (z. B. Wasser, Eis und Kochsalz) enthält. Das BECKMANNsche Thermometer trägt eine Skala, deren Graduierung in $\frac{1}{100}$ Grad 5—6° C umfasst, und ist oben derart mit einem Quecksilberreservoir versehen, das die bei den Versuchen angewandte Quecksilbermenge variiert und folglich der 0-Punkt zu jedem beliebigen Teil der Skala verlegt werden kann. Wenn man z. B. ins Thermometerrohr mehr Quecksilber einführen will, so geschieht dies dadurch, dass man zunächst das Thermometer umkehrt, durch leises Anklopfen das Vorratsquecksilber in das obere Ende des Reservoirs bringt, das Thermometer aufrichtet, die Kugel mit der Hand solange erwärmt, bis der Quecksilberfaden sich mit dem in dem Reservoir befindlichen vereinigt und nunmehr die Kugel abkühlt. Dabei wird mehr oder weniger von dem Reservequecksilber mit ins Thermometerrohr eingezogen. Sobald etwa die gewünschte Menge hineingetreten ist, trennt man das überschüssige Quecksilber vom Quecksilberfaden, indem man das Thermometer mit der einen Hand fasst und auf deren Gelenk mit der anderen Hand schlägt. — Der Rührer besteht entweder ganz aus Platin oder aus einem gläsernen Stiel mit unten angeschmolzenem horizontalen Ring aus starkem Platindraht.

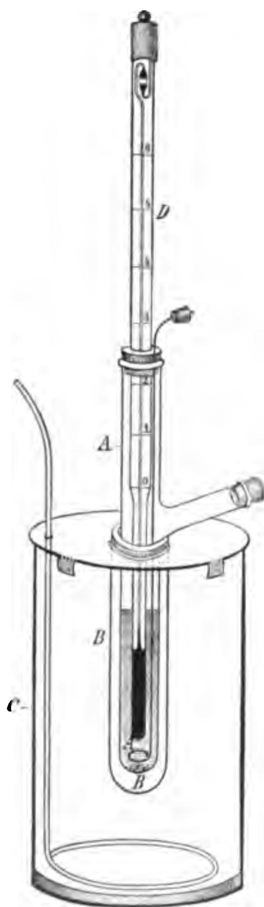


Fig. 1.

Bei der Ermittelung der Gefrierpunktserniedrigung einer Lösung muss ausser dem Gefrierpunkt der Lösung auch der des Lösungsmittels bestimmt werden. Bei jeder Bestimmung wird die zu untersuchende Lösung in das Rohr A gebracht und das Thermometer und der Rührer eingesetzt. Die Kältemischung im Gefässe C wird auf eine Temperatur von einigen Graden unter dem Gefrierpunkte des Inhaltes von A geregelt. Das Rohr A wird aus dem Luftmantel B entfernt und durch unmittelbares Eintauschen in das Bad C bis zum angenähert bestimmten Gefrierpunkt des Inhaltes abgekühlt. Dann wird es gereinigt, in den Luftmantel eingesetzt und unter langsamem Rühren untergekühlt (0,5—2°). Darauf wird durch kurzdauern-

des heftiges Rühren oder durch Impfung mit gefrorenem Lösungsmittel durch das seitliche Röhrchen das Gefrieren eingeleitet. Unter ständigem langsamen Rühren steigt nun das Quecksilber; die höchste erreichte Temperatur entspricht dem Gefrierpunkte der Flüssigkeit. Bei der Bestimmung des Gefrierpunktes von Lösungen bleibt das Thermometer nicht konstant, sondern sinkt allmählich in dem Masse wie die Lösung durch Ausfrieren des Lösungsmittels konzentrierter wird.

Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass, falls die Menge an gelöster Substanz bekannt ist, die Gefrierpunktserniedrigung für die Berechnung des Molekulargewichtes des fraglichen Stoffes angewandt werden kann. Die Berechnung geschieht nach der Formel

$$M = E \cdot \frac{S}{\Delta \cdot L},$$

wo M das Molekulargewicht des gelösten Stoffes, S dessen Gewicht in Grammen, L das Gewicht des Lösungsmittels in Kilogrammen, Δ die beobachtete Gefrierpunktserniedrigung und E die molekulare Gefrierpunktserniedrigung für Lösungen in dem angewandten Lösungsmittel (für Wasser 1^{0},86, siehe oben).

Die elektrolytische Dissoziation.

Die oben besprochene Regel, dass Lösungen gleicher molekularer Konzentration, welche mit demselben Lösungsmittel hergestellt sind, die gleiche Siedepunktserhöhung sowie auch dieselbe Gefrierpunktserniedrigung zeigen oder den nämlichen osmotischen Druck besitzen, ist nicht für alle Lösungen gültig, was bereits aus den Bestimmungen von Raoult hervorging. Gewisse Stoffe, nämlich Säuren, Basen und Salze zeigen nämlich in wässerigen Lösungen eine Siedepunktserhöhung sowie eine Gefrierpunktserniedrigung, welche die für Lösungen anderer Substanzen um ein bedeutendes übertreffen. Diese Stoffe ergeben also einen stärkeren osmotischen Druck als nach der molekularen Konzentration zu erwarten wäre.

Wegen der Analogie zwischen dem osmotischen Druck und dem Gasdruck mag zunächst erwähnt werden, dass gewisse Gase einen grösseren Druck zeigen als aus deren Zusammensetzung zu erwarten wäre. Der Dampf des Salmiaks zeigt einen viel grösseren Druck als aus der Formel NH_4Cl sich berechnen lässt. Dies liegt daran, dass der Salmiakdampf fast vollständig in NH_3 und HCl „dissoziiert“ ist und dass jedes Molekül für sich eine ebenso grosse Spannung ergibt wie ein nicht dissoziiertes Molekül. In Analogie hiermit wäre anzunehmen, dass auch diejenigen Stoffe, welche bezüglich des osmotischen Druckes abnorm hohe Werte ergeben, auch in irgendwelcher Weise dissoziiert sind. Die fraglichen Stoffe sind tatsächlich dieselben, welche in Wasserlösung die Elektrizität leiten. Für diesen Prozess hat bereits Claudius eine Theorie aufgestellt, nach der die leitenden Stoffe durch den Strom in positiv und negativ geladene

sog. Ionen getrennt werden, welche die Elektrizität transportieren [1]). Das Vermögen eines Ions, die Elektrizität zu leiten, liegt einerseits an der Grösse dessen Ladung, anderseits an dessen Wanderungsgeschwindigkeit. Gleichwertige Ionen haben die gleiche Ladung. Diese Idee hat ARRHENIUS zu einer sehr fruchtbaren Theorie entwickelt [2]).

Nach der Theorie von ARRHENIUS leiten nur diejenigen Moleküle die Elektrizität, welche in Ionen aufgeteilt oder dissoziiert sind. Die Ionen, welche positive Elektrizität führen, und demnach zur Katode wandern, werden Kationen genannt und die mit negativer Elektrizität Anionen. In Säuren repräsentieren die Wasserstoffionen die Kationen und der Rest ist das Anion. In HCl sind die Ionen H^+ und Cl^-; in H_2SO_4 haben wir zwei H-Ionen und ein Anion SO_4^-. In den Basen ist $(OH)^-$ Anion und der Rest Kation; in $Ba(OH)_2$ sind die Ionen Ba^+ und zwei $(OH)^-$. In den Salzen ist die Anordnung eine ähnliche, z. B. Na^+ und Cl^- in NaCl; in Na_2SO_4 haben wir die Ionen $2\,Na^+$ und SO_4^-. Nach der Theorie übt ein Ion einen eben so grossen Einfluss auf den osmotischen Druck aus wie ein nicht dissoziiertes Molekül. Während also der osmotische Druck für einen nicht dissoziierten Stoff durch die Anzahl der Moleküle in ein gewisses Volumen gegeben wird, ist für eine dissoziierte Substanz die Anzahl der Ionen + nicht dissoziierter Moleküle bestimmend. Wie lässt sich diese Anzahl berechnen?

Die Zahl, welche angibt, ein wie grosser Bruchteil der Moleküle dissoziiert ist, wird der Dissoziationsgrad genannt und wird mit α bezeichnet. Je nach der Grösse von α unterscheidet man zwischen starken und schwachen Elektrolyten. Zur ersten Klasse gehören die anorganischen ein- und zweiwertigen Säuren und Basen sowie die Salze solcher Säuren und Basen. Zu den schwachen Elektrolyten gehören hauptsächlich die organischen Säuren und Basen sowie Ammoniak. Die starken Elektrolyte sind in mässiger Verdünnung sehr stark dissoziiert ($\alpha = 0{,}7 - 0{,}9$), während die schwachen nur zu wenigen Prozenten dissoziiert sind. Der Dissoziationsgrad steigt mit der Verdünnung der Lösung, und bei genügender Verdünnung nähert sich derselbe der Ziffer 1, d. h. alle vorhandenen Moleküle sind dissoziiert. Da nur die Ionen die Elektrizität leiten, ist die molekulare Leitfähigkeit $\left(\frac{\text{Leitfähigkeit}}{\text{molekulare Konzentration}}\right)$ der Zahl der Ionen, oder dem Dissoziationsgrade proportional. Wenn λ_v die bei einer gegebenen Verdünnung gemessene Leitfähigkeit bedeutet und λ_∞ der Grenzwert, zu welchem bei zunehmender Verdünnung die Leitfähigkeit sich nähert, haben wir also

$$\lambda_v : \lambda_\infty = \alpha_v : 1,$$

wo α_v der Dissoziationsgrad beim Volumen v bezeichnet. Folglich ist

$$\alpha_v = \frac{\lambda_v}{\lambda_\infty}.$$

[1]) Poggend. Ann. **101**, 338 (1857).

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **1**, 631 (1887).

Aus den bekannten Grössen λ_v und λ_∞ kann also α_v berechnet werden. Ist nun α_v der dissoziierte Bruchteil der Moleküle, so ist $1-\alpha_v$ der nicht dissoziierte Bruchteil. Von 100 Moleküle sind folglich $100\alpha_v$ dissoziiert und $100(1-\alpha_v)$ nicht dissoziiert. Wird nun bei der Dissoziation eines Moleküles n Ionen gebildet, so ist die Zahl der Ionen $= 100\alpha_v \cdot n$ und die Zahl der nicht dissoziierten Moleküle + Ionen, wird

$$100\,(1-\alpha_v) + 100\,\alpha_v\, n \text{ oder}$$

$$100\,[1 + (n-1)\,\alpha_v].$$

Da ferner für den osmotischen Druck eines dissoziierten Stoffes die Anzahl Ionen + Moleküle entscheidend ist und für den eines nicht dissoziierten Stoffes die Zahl der Moleküle, so ist der osmotische Druck der Lösung einer dissoziierten Substanz im Vergleich mit dem einer nicht dissoziierten von der gleichen molekularen Konzentration gesteigert im Verhältnis

$$100\,[1 + (n-1)\,\alpha_v] : 100 \text{ oder}$$

$$[1 + (n-1)\,\alpha_v] : 1.$$

Kennen wir n und α_v, so lässt sich also z. B. die Gefrierpunktserniedrigung einer dissoziierten Substanz aus der einer nicht dissoziierten von der gleichen molekularen Konzentration berechnen. Für NaCl ist $n = 2$ und bei 0,1 normaler Konzentration ist α etwa $= 0{,}85$. Die Zahl $1 + (n-1)\alpha$ ist folglich $= 1{,}85$. Da nun $\varDelta$ für eine nicht dissoziierte Substanz $= 1{,}86$, so haben wir für die Berechnung der Gefrierpunktserniedrigung (x) von der NaCl-Lösung

$$1{,}86 : x = 1 : 1{,}85 \text{ oder } x = 3^0{,}44.$$

In der Weise konnte Arrhenius eine genügende Übereinstimmung zwischen den aus dem Leitvermögen und aus dem Gefrierpunkte erhaltenen Zahlen nachweisen, was sehr zugunsten seiner Theorie sprach.

Eigentlich lässt sich der osmotische Druck mit Hilfe der elektrischen Leitfähigkeit genauer bestimmen als mit der Gefriermethode, mindestens wenn es um schwach dissoziierte Stoffe sich handelt. Da aber die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit nunmehr nur in Ausnahmefällen in der Biologie zur Anwendung kommt, wird die Technik derselben hier keine Berücksichtigung finden. Der dafür interessierte wird deshalb auf andere Werke verwiesen z. B. Ostwald-Luther, Physico-chemische Messungen, dritte Aufl., Leipzig 1910.

Osmotische Versuche mit Pflanzenzellen.

Die Lehre vom osmotischen Druck hat deshalb für die Physiologen ein grosses Interesse, weil es in der Natur eine grosse Zahl von für gewisse Lösungen halbdurchlässigen Membranen oder in der gleichen Weise wirkenden Einrichtungen gibt. Der erste, der auf diese Tatsache die Aufmerksamkeit hinlenkte, war Nägeli, welcher fand, dass geeignete Pflanzenzellen, wenn sie mit genügend

konzentrierten Lösungen gewisser Stoffe behandelt werden, ihr Aussehen derart ändern, dass das Protoplasma von der Zellwand sich zurückzieht [1]). Die Deutung des Phänomens wurde auch von NÄGELI gegeben und lautet, dass diejenigen Stoffe, welche in Lösung die genannten Veränderungen der Zellen hervorrufen, wohl die Zellulosemembran durchzudringen vermögen aber nicht die darauf folgende Protoplasmaschicht. Diese letztere ist also gegen die fraglichen Lösungen als eine halbdurchlässige Membran zu betrachten. Nachher hat DE VRIES mit dem fraglichen Phänomen eingehend sich befasst [2]). Nach ihm wird dasselbe Plasmolyse genannt. Nach dem oben über halbdurchlässige Membranen Gesagten kann man das Zustandekommen der Plasmolyse in der Weise sich denken, dass eine starke Lösung einer Substanz, welche nicht in das Zellprotoplasma einzudringen vermag, Wasser aus den Zellen zu sich nehmen muss. Der Zellinhalt muss folglich sein Volumen entsprechend vermindern, das Protoblasma zieht sich von der Zellulosemembran mehr oder weniger zurück und der entstandene Zwischenraum wird von der Lösung eingenommen. Es mag bemerkt werden, dass vorzugsweise solche Zellen für plasmolytische Versuche verwendet werden können, welche ein gefärbtes Protoplasma besitzen, weil in solchen Fällen die Plasmolyse leicht zu beobachten ist. DE VRIES wandte am meisten die Oberhautzellen auf der Unterseite der Blätter von Tradescantia discolor an.

Nur diejenigen Konzentrationen einer Lösung, deren Wasseranziehungsvermögen grösser ist als das des Protoplasmainhaltes, können Plasmolyse hervorrufen. Werden die Zellen mit einer Lösung behandelt, deren Wasseranziehungsvermögen geringer ist als das des Protoplasmas, so nimmt umgekehrt das Protoplasma Wasser von der Lösung auf. Dies beweist, dass die Protoplasmahaut auch für die Stoffe, welche das Wasseranziehungsvermögen des Protoplasmas bedingen, undurchlässig ist.

Da das Wasseranziehungsvermögen oder der osmotische Druck mit der Konzentration zunimmt, so muss es also für jeden Stoff, der überhaupt Plasmolyse erzeugt, eine Grenzlösung geben, von der ab alle stärkere Konzentrationen Plasmolyse ergeben. Diese Grenzlösung wird als den gebrauchten Zellen isotonisch bezeichnet, schwächere Konzentrationen sind hypotonisch, stärkere hypertonisch in bezug auf dieselben Zellen. DE VRIES bestimmte unter Benutzung der nämlichen Pflanzenzellen für verschiedene Stoffe die Stärke der isotonischen Lösungen in molekularer Konzentration. Zu dem Zwecke wurde die Konzentration, in Gramme pro 1000 ccm ausgedrückt, mit dem Molekulargewichte geteilt. Es stellte sich heraus, dass der Zellensaft von Tradescantia discolor mit einer Salpeterlösung von etwa 1,4 % oder 14 Gramme pro Liter isotonisch war. Wird diese Ziffer mit dem Molekulargewicht des Kalisalpeters (101) geteilt, so wird die mol. Konzentration der Grenzlösung 0,138 erhalten.

[1]) Pflanzenphysiologische Untersuchungen 1855.

[2]) Jahresber. wissensch. Botanik **14**, 427 (1884); Zeitschr. physik. Chem. **2**, 425 (1888), **3**, 109 (1889).

In der gleichen Weise wurde mit anderen Stoffen verfahren. Indem er also für verschiedene Substanzen die Konzentration bestimmte, welche mit dem Zellensaft desselben Gewebes isotonisch war, bekam er offenbar Lösungen, die unter sich den gleichen osmotischen Druck besassen. Parallel mit jeder Bestimmung wurde die isotonische Konzentration für Kalisalpeter bestimmt. Die reziproken Werte der gefundenen, isotonischen molekularen Konzentrationen zeigen ohne weiteres den relativen osmotischen Druck der Moleküle der untersuchten Stoffe. Als Einheit der molekularen osmotischen Druckkraft wurde $^1/_3$ der von Kalisalpeter gewählt. Die so erhaltenen Zahlen wurden „Isotonische Koeffizienten" genannt. Dieselben sind zum Teil in folgende Tabelle eingetragen. Gewisse dieser Koeffizienten sind mit einer anderen Methode erhalten, die von de Vries die Methode der Gewebespannung genannt wurde. Die Bestimmung wurde in der Weise ausgeführt, dass wachsende Sprossgipfel in vier gleiche Längsstreifen gespaltet wurden, worauf geprüft wurde, in welcher Konzentration diese Wasser aufnahmen resp. abgaben, was an zunehmender bzw. abnehmender Krümmung zu ersehen war. Änderte sich diese nicht, so war die Lösung den Gewebezellen isotonisch. Da diese Methode die gleichen Werte ergab wie die plasmolytische werden die nach beiden Methoden erhaltenen Zahlen nicht getrennt.

	Isot. Koeff.
Rohrzucker	1,88
Invertzucker	1,88
Kaliumnitrat	3,00
Natriumnitrat	3,00
Chlorkalium	3,00
Chlornatrium	3,05
Chlorammonium	3,00
Kaliumazetat	3,00
Monokaliumzitrat	3,05
Kaliumoxalat	3,93
Kaliumsulfat	3,92
Bikaliumphosphat	3,96
Kaliumtartrat	3,99
Bikaliumzitrat	4,08
Trikaliumzitrat	5,01
Magnesiumsulfat	1,96
Chlormagnesium	4,33
Chlorcalcium	4,33

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die untersuchten Stoffe in verschiedene Klassen eingeteilt werden können, welche unter sich die gleichen isotonischen Koeffizienten oder den gleichen molekularen osmotischen Druck zeigen. Solche Klassen bilden:

1. Die nicht dissoziierten Stoffe Rohrzucker und Invertzucker (Isot. Koeff. = 1,88).
2. Alkalisalze mit einbasischen Säuren, also Halogensalze, Nitrate, Azetate (Isot. Koeff. = 3,00).
3. Alkalisalze mit zweibasischen Säuren z. B. Sulfate, Oxalate, Diphosfate, Tartrate (Isot. Koeff. = 3,95).
4. Halogensalze der Erdalkalien (Isot. Koeff. = 4,33).

Wir wissen nunmehr, dass die gleiche molekulare osmotische Wirkung innerhalb der angeführten Klassen daran liegt, dass die Substanzen, welche derselben Klasse gehören, bei derselben molekularen Konzentration gleich stark dissoziiert sind sowie auch bei der Dissoziation die gleiche Zahl von Ionen liefern oder, in anderer Weise ausgedrückt, dass die Zahl $1 + (n - 1)\alpha$, welche für den Betrag des molekularen osmotischen Druckes bestimmend ist (S. 13), für dieselbe Klasse gleich ist. Dagegen ist diese Zahl für die ungleichen Klassen verschieden und für die nicht dissoziierten Stoffe ist dieselbe = 1.

Aus dem Gesagten versteht sich, dass die in der Tabelle aufgenommenen Stoffe die Plasmahaut der Pflanzenzellen entweder nicht oder nur in sehr beschränktem Grade durchzudringen vermögen. Nur solche Stoffe ergeben nämlich bei genügender Konzentration Plasmolyse. Es kann, wie wir weiter unten ersehen werden, eintreffen, dass ein Stoff zunächst Plasmolyse erzeugt, die aber allmählich verschwindet. Dies liegt daran, dass der fragliche Stoff nur allmählich in die gebrauchten Zellen eindringt.

Eine zweite Methode zur Prüfung der Permeabilität von Pflanzenzellen bezieht sich auf die Aufnahme bzw. Nichtaufnahme in die lebenden Zellen von Farbstoffen und beruht auf direkte mikroskopische Beobachtung, ob Färbung des Protoplasmas eintritt oder nicht. Auf diesem Wege konnte OVERTON das Eindringen von basischen Anilinfarbstoffen dartun, während die Salze der sulfosauren Farbstoffe nicht eindringen [1]). Eine dritte Methode beruht auf der Anwendung von Zellen, welche Gerbstoffe in ihrem Saft enthalten [2]). Gerbstofflösungen bilden nämlich mit vielen Stoffen z. B. vielen Alkaloiden schwer lösliche Niederschläge. Alkaloide geben nach OVERTON auch in sehr verdünntem Zustande Niederschläge in Spirogyrazellen und dringen folglich leicht ein.

Versuche mit animalen Zellen.

In ähnlicher Weise wie die Pflanzenzellen verhalten sich in mehreren Beziehungen animale Zellen. Es ist eine alte Erfahrung, dass rote Blutkörperchen durch destilliertes Wasser unter Freiwerden von Hämoglobin zerstört oder hämolysiert werden, während gewisse Salze in gehöriger Konzentration dieselben vor

[1]) Jahresber. wiss. Bot. 34, 669 (1900).

[2]) OVERTON, Vierteljahresber. naturf. Ges. in Zürich 41, 383 (1896).

Zerfall schützen[1]). Diese Verhältnisse hat HAMBURGER einer systematischen Prüfung unterzogen[2]). Hierbei stellte sich heraus, dass, wenn Blut mit einem gegebenen Volumen verschieden konzentrierter Lösungen eines Salzes vermischt wird, alle Lösungen, deren Konzentration unter einer gewissen Grenze liegen, das Hämoglobin austreten lassen, was daraus zu ersehen ist, dass die Mischung beim Absetzen der Blutkörperchen mehr oder weniger rot gefärbt erscheint. Stärkere Salzlösungen ergeben eine farblose oder schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit. HAMBURGER bestimmte für verschiedene Salze die Konzentration der Grenzlösung, unter deren Einfluss das Hämoglobin eben auszutreten anfing. Als die so gefundenen Konzentrationen, in Grammen pro 1000 ccm ausgedrückt, durch Teilung mit den Molekulargewichten in molekulare Konzentrationen umgerechnet wurden, zeigten die so erhaltenen Ziffern im allgemeinen dieselben relativen Grössen wie die molekularen Konzentrationen von DE VRIES' Grenzlösungen[3]). In der Tabelle S. 19 ist für die aus HAMBURGERS Versuchen berechneten isotonischen Koeffizienten dieselbe Einheit wie für DE VRIES' Koeffiziente gewählt, also der isotonische Koeffizient für Kalisalpeter = 3 gesetzt. Wegen der Parallelität zwischen den Ziffern von DE VRIES und denen von HAMBURGER ist zu schliessen, dass auch bei den Blutkörperchen etwa dieselben osmotischen Verhältnisse obwalten wie bei den Pflanzenzellen, oder dass die Blutkörperchen für gewisse Salze nicht oder nur schwer permeabel sind. Wie wir weiter unten ersehen werden, herrscht doch in bezug auf die Permeabilität der beiden Arten von Zellen keine vollkommene Parallelität.

Verschiedene Forscher haben versucht mit dem Mikroskop etwaige plasmolytische Veränderungen von animalen Zellen nachzuweisen, aber ohne besonderen Erfolg[4]). Mit dem Mikroskop kann man wohl beobachten, dass z. B. rote Blutkörperchen unter dem Einfluss von starken Salzlösungen schrumpfen, aber die Grenzkonzentration, wo das Schrumpfen eben einsetzt, lässt sich nicht genau ermitteln. Wenn man aber die Volumenveränderungen von Millionen von Blutkörperchen sich summieren lässt, was dadurch geschehen kann, dass man Gemengen von Blut und Salzlösungen in graduierten Röhrchen zentrifugiert und die Länge der im äusseren Ende erhaltenen Blutkörperchensäule misst, so können ganz geringe Veränderungen nachgewiesen werden. Volumetrische Bestimmungen der Blutkörperchen mit Hilfe der Zentrifugalkraft sind zuerst von HEDIN ausgeführt worden[5]). Der Apparat, von HEDIN Hämatokrit genannt, ist in vielen verschiedenen Ausführungen zur Anwendung gekommen. Bei HEDINS Versuchen wurde die Blutmischung in graduierten Kapillarröhrchen eingesaugt, worauf die Röhrchen im Apparate in solcher Weise verfestigt wurden, dass beide Enden gegen Kautschukplatten gepresst und in der Weise ge-

[1]) HEWSON: Phil. Trans. 1773, S. 303.
[2]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1887, S. 31; Zeitschr. Biol. **26**, 414 (1889).
[3]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 476.
[4]) Siehe z. B. HAMBURGER: Arch. (Anat. u.) Physiol. 1887, S. 32.
[5]) Skand. Arch. Physiol. II, 134 (1889) u. 360 (1890): PFLÜGERS Arch. **60**, 360 (1895).

schlossen wurden. Mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von etwa 6000 Touren in der Minute wird konstantes Blutkörperchenvolumen in etwa 10 Minuten erhalten.

Ausser von HEDIN sind Volumenbestimmungen auch von KÖPPE ausgeführt worden[1]. Diejenigen Versuche der beiden Forscher, welche mit Lösungen solcher Salze bewerkstelligt wurden, welche die Blutkörperchen nicht schädigen, stimmen bezüglich der Resultate in der Hauptsache miteinander überein[2]. Als schädigende Lösungen sind besonders zu erwähnen die Alkalikarbonate, Bichromat und Ammoniumsalze. Neutrale Salze der fixen Alkalien sowie von Erdalkalien sind dagegen indifferent. Aus den fraglichen Versuchen ergab sich zunächst, dass die Blutkörperchen in einer schwachen Salzlösung schwellen und in einer starken schrumpfen. Es gibt demnach eine intermediäre Konzentration, welche das Blutkörperchenvolumen unverändert lässt. Diese dem Blutkörperchenvolumen indifferente Konzentration bestimmte HEDIN für NaCl in der Weise, dass Oxalatblut (Blut, das durch Zugeben von 1 gr Natriumoxalat pro Liter Blut am Koagulieren verhindert wurde) zugleich einerseits unverdünnt in einem Röhrchen von 35 mm Länge zentrifugiert wurde und anderseits, mit dem gleichen Volumen NaCl-Lösung verdünnt, in einer 70 mm Röhre. Wenn nach sehr langem Zentrifugieren dasselbe Blutkörperchenvolumen in beiden Röhren erhalten wurde, war die NaCl-Lösung gegen das Blutkörperchenvolumen indifferent. Es stellte sich ferner heraus, dass die so gefundene NaCl-Lösung etwa den gleichen Gefrierpunkt ergab als das entsprechende Blutserum, oder dass beide Flüssigkeiten den gleichen osmotischen Druck besassen. Die gefundene Gefrierpunktserniedrigung war indessen etwas zu hoch im Verhältniss zu der normalen Gefrierpunktserniedrigung des Serums infolge der dem Blute zugegebenen Menge von Natriumoxalat[3]. Wie wir weiter unten ersehen werden, schwankt Δ für normales Serum um der Ziffer $0^{0},56$, was einer NaCl-Lösung von etwa 0,9 % oder rund 0,15 norm. entspricht. Diese Konzentration wäre also als die gegen die Blutkörperchen indifferente zu betrachten insofern als es um Blut von Säugetieren sich handelt.

Ferner hat HEDIN den Einfluss von verschiedenen Stoffen auf das Volumen der Blutkörperchen unter sich verglichen, indem für jeden Stoff diejenige Konzentration aufgesucht wurde, welche mit Blut im Verhältnis ein Vol. Blut : ein Vol. Lösung vermischt, das gleiche Volumen Blutkörperchen ergab wie eine 0,1 normale Kalisalpeterlösung. Diese molekulare Konzentration wurde gewählt, weil bei dieser eine gegebene Änderung der Konzentration mit einer verhältnismässig grossen Änderung des Blutkörperchenvolumens begleitet wird, wie wir weiter unten ersehen werden (S. 26). Die mit einer 0,1 norm. KNO_3-Lösung nach dem angegebenen Verfahren isotonisch gefundenen molekularen Konzentrationen verschiedener Stoffe wurden wie bei DE VRIES osmotischen Versuchen

[1] Arch. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 154.
[2] HEDIN: Skand. Arch. Physiol. 5, 207, 238 (1895).
[3] Ebenda 5, 377 (1895).

(S. 15) in isotonische Koeffizienten umgerechnet, wobei der isot. Koeff. von $KNO_3 = 3$ gesetzt wurde. Die isotonischen Koeffizienten, welche aus den Versuchen von DE VRIES, HAMBURGER und HEDIN berechnet werden, sind in folgender Tabelle verzeichnet. Im allgemeinen sind nur diejenigen Stoffe, welche nach mindestens zwei der genannten Methoden untersucht wurden, in die Tabelle aufgenommen.

	Isotonische Koeffizienten nach		
	DE VRIES	HAMBURGER[1])	HEDIN
Rohrzucker	1,88	1,72	1,63
Magnesiumsulfat	1,96	2,18	1,79
Kaliumnitrat	3,00	3,00	3,00
Natriumnitrat	3,00	—	2,99
Chlorkalium	3,00	—	2,99
Chlornatrium	3,05	3,03	2,83
Jodkalium	—	3,04	3,00
Bromkalium	—	3,05	3,02
Bromnatrium	—	3,03	3,15
Kaliumazetat	3,00	2,85	2,73
Kaliumoxalat	3,93	4,07	—
Kaliumsulfat	3,92	4,70 (?)	3,97
Natriumsulfat	—	—	3,98
Kaliumtartrat	3,99	—	3,95
Chlorcalcium	4,33	4,05	3,79
Chlormagnesium	4,33	3,84	—
Chlorbaryum	—	4,03	3,61
Ferrozyankalium	5,26	—	5,08

Zunächst finden wir durch HAMBURGERS und HEDINS Ziffern bestätigt, dass gewisse der untersuchten Stoffe in Klassen von verschiedenem mol. osmotischen Drucke geordnet werden können, was nach dem bereits Gesagten daran liegt, dass die Zahl $1 + (n - 1)\alpha$ dieselbe ist innerhalb derselben Klasse. Dann ist zu ersehen, dass nach verschiedenen Methoden erhaltene Zahlen in einigen Fällen gut in anderen leidlich miteinander übereinstimmen. Die für die Salze der Erdalkalien erhaltenen Ziffern gehen am meisten auseinander. Ausserdem ist zu bemerken, dass gewisse organische Säuren (Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure) nach DE VRIES ebenso gut wie Zucker plasmolysieren; dieselben sind aber nicht in die Resultate aufgenommen, weil Säuren sowie Alkalien die Blutkörperchen zerlegen. Aus dem gleichen Grunde sind mit den Blutkörperchen keine Ziffern für Ammoniaksalze erhalten. Ferner ist hervorzuheben, dass die Versuche der drei Forscher nicht bei der gleichen molekularen Konzentration ausgeführt wurden, indem die Bestimmungen von DE VRIES in Lösungen stattfanden, die einer etwa 0,14 normalen KNO_3-Lösung entsprachen, die von

[1]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 476.

Hamburger in einer etwa 0,1 normalen und die von Hedin in einer etwa 0,125 normalen, was wohl geringe Verschiedenheiten in den Resultaten verursachen könnte, da der Dissoziationsgrad mit der Verdünnung steigt. Schliesslich wäre eine genaue Übereinstimmung zwischen den mit Pflanzenzellen und Blutkörperchen erhaltenen Zahlen nur dann zu erwarten, wenn beide Arten von Zellen entweder völlig impermeabel für die geprüften Stoffe wären oder zum mindesten in dem gleichen Grade schwer permeabel. Wie wir weiter unten ersehen werden, ist die Impermeabilität der Blutkörperchen keine vollkommene, sondern wahrscheinlich nehmen die Blutkörperchen unter Umständen etwas Salz auf und können auch etwas abgeben.

In den Zahlen von Hedin fällt es auf, dass der isotonische Koeffizient für NaCl nicht unbeträchtlich niedriger ausgefallen ist als für die übrigen Salze derselben Klasse. Dies bedeutet, dass bei der gebrauchten molekularen Konzentration NaCl ein grösseres Blutkörperchenvolumen ergab als eine äquivalente KNO_3-Lösung. Mindestens zum Teil mag dies daher rühren, dass das Blutplasma normalerweise etwa 0,7 % NaCl enthält, aber kein KNO_3. In bezug auf NaCl ist folglich von vornherein das Plasma 0,12 normal. Werden nun wie in Hedins Versuchen gleiche Volumina Blut mit einem Volumen 0,1 normalen Lösungen von NaCl und KNO_3 vermischt, so enthält das Gemenge mit NaCl dieses Salz in der gleichen molekularen Konzentration wie das andere Gemenge NaCl + KNO_3 enthält. Im ersteren Falle ist folglich NaCl mehr konzentriert als im letzteren und deshalb weniger dissoziiert. Der osmotische Druck im Gemenge mit KNO_3 ist dementsprechend grösser als in dem mit NaCl und folglich ergibt die KNO_3-Lösung ein kleineres Blutkörperchenvolumen als die NaCl-Lösung. Indessen mögen auch andere Umstände zu demselben Resultate mitgewirkt haben (S. 26).

Um eine Vergleichung der mit Zellen erhaltenen molekularen osmotischen Druckkräfte mit den auf andere Wege ermittelten zu gewinnen, sind dieselben in folgender Tabelle zusammengestellt. Die da verzeichneten Zahlen sind berechnet, indem der molekulare osmotische Druck eines nicht dissoziierten Stoffes (z. B. Rohrzucker) = 100 gesetzt wird. Für die dissoziierten Stoffe wird dann der molekulare osmotische Druck durch die Ziffer repräsentiert, welche angibt, wie viele undissoziierte Moleküle + Ionen in einer mit der Rohrzuckerlösung äquimolekularen Lösung des fraglichen Stoffes vorhanden sind (S. 13). Diese Zahl wird oft mit dem Buchstaben i bezeichnet.

	$\frac{\Delta \cdot 100}{1,86}$		Zahlen von			$100\,(1 + (n - 1)\alpha)$ nach		
	Raoult[1])	Arrhenius[2])	de Vries	Hamburger	Hedin	Kohlrauch[3])	van't Hoff u. Reicher[4])	Gregory[5])
Magnesiumsulfat	103	124	109	127	110	137	135	—
Kaliumnitrat	165	—	167	174	184	181	—	—
Natriumnitrat	181		167	—	183	184	—	—
Chlorkalium	179	—	167	--	183	186	189	
Chlornatrium	187	196	169	175	174	184	—	
Bromkalium	187	—	—	177	185	—	—	—
Bromnatrium	—	—	—	175	193	—	—	—
Jodkalium	187	—	—	177	184	189	—	—
Kaliumazetat	183	—	167	166	167	183	—	—
Natriumazetat	171	—	—	—	167	—	—	—
Kaliumsulfat	208	240	217	—	244	238	—	—
Natriumsulfat	188	250	—	-	244	236	—	—
Kaliumtartrat	—	—	220	-	249	—	—	—
Chlorcalzium	266	266	240	236	233	—	246	250
Chlorbaryum	259	—	—	234	221	247	—	—
Calziumnitrat	199	248	—	—	230	—	247	244
Baryumnitrat	216	—			204	227	—	—
Strontiumnitrat	219	—	—	—	237	—	—	238
Kaliumferrozyanid	—	—	309	--	312	—	307	—

Aus der Gefrierpunktserniedrigung wird i durch Teilung der gefundenen Gefrierpunktserniedrigung (Δ) mit der molekularen Gefrierpunktserniedrigung eines nicht dissoziierten Stoffes (1°,86) erhalten. Da der Gefrierpunkt des Rohrzuckers etwas abnorm sich verhält, wird Rohrzucker nicht in die Tabelle aufgenommen. In eben angegebener Weise sind die Zahlen der ersten und zweiten Kolumne erhalten worden.

Aus den isotonischen Koeffizienten (Tab. S. 19) wird i wie folgt berechnet:

$$i : \text{isot. Koeff.} = 100 : \text{isot. Koeff. für Rohrzucker.}$$

In der Weise sind die in die dritte, vierte und fünfte Kolumne eingetragenen Ziffern erhalten.

Aus dem elektrischen Leitvermögen berechnet man i mit Hilfe der Formel

$$i = 100\ (1 + (n - 1)\alpha).$$

[1]) Ann. chim. phys. [5] **28**, 133; [6] **2**, 66, 99, 115; **4**, 401.
[2]) Zeitschr. phys. Chem. **2**, 491.
[3]) Ann. Phys. Chem. Neue Folge **26**, 161.
[4]) Zeitschr. phys. Chem. **3**, 198.
[5]) Ann. Phys. Chem. Neue Folge **51**, 126.

Diese Berechnung liegt den Zahlen der sechsten, siebenten und achten Kolumne zugrunde.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Ziffern auf grundverschiedene Wege erhalten worden sind, muss die Übereinstimmung in den meisten Fällen als eine bemerkenswert gute angesehen werden. Dass die Übereinstimmung keine vollkommene ist, darf auch aus dem Grunde nicht überraschen, weil die Ziffern der verschiedenen Kolumnen bei ungleichen molekularen Konzentrationen erhalten wurden d. h. bei verschiedenem Dissoziationsgrad. Durch Aufsuchen derjenigen Konzentrationen von Rohrzucker, welche dasselbe Blutkörperchenvolumen ergaben wie eine Serie ungleich verdünnter Lösungen desselben Salzes konnte KÖPPE nachweisen, dass der molekulare osmotische Druck eines Salzes mit steigender Verdünnung zunimmt[1]). Werden nämlich die entsprechenden Konzentrationen von Rohrzucker und einem Salze in molekulare Konzentrationen umgerechnet, so müssten die reziproken Werte der so erhaltenen Zahlen sich so zueinander verhalten wie die Anzahl Moleküle in der Rohrzuckerlösung zu der Anzahl Moleküle + Ionen (= i) in der Salzlösung.

Wir haben also:

$$\frac{\frac{1}{\text{Mol.Konz. d. Rohrz.}}}{\frac{1}{\text{Mol. Konz. d. Salzes}}} = \frac{100}{1+(n-1)\alpha}$$

oder

$$\frac{\text{Mol. Konz. d. Salzes}}{\text{Mol. Konz. d. Rohrz.}} = \frac{100}{1+(n-1)\alpha} \quad \text{und folglich}$$

$$\frac{\text{Mol. Konz. d. Rohrz.}}{\text{Mol. Konz. d. Salzes}} = \frac{1+(n-1)\alpha}{100} = \frac{i}{100}.$$

Für K_2SO_4 wurden folgende Zahlen erhalten.

Versuch 1: Mol. Konz.	i	Versuch 2: Mol. Konz.	i
0,1225	224	0,1225	224
0,105	238	0,107	233
0,1	240	0,1	242
0,09	250	0,087	258
0,075	273	0,075	273.

Die Resultate stimmen folglich mit der Theorie von ARRHENIUS überein, nach welcher der Dissoziationsgrad (α) mit steigender Verdünnung zunimmt.

Permeabilität von Zellen.

Unter den Methoden, welche zur Prüfung der Permeabilität animaler Zellen herangezogen sind, ist zunächst die bereits besprochene Methode von HAMBURGER zu erwähnen, welche darauf beruht, dass diejenigen Stoffe, welche

[1]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 154.

von den Blutkörperchen nicht oder nur schwer aufgenommen werden, dieselben vor Zerfall schützen (S. 17); diejenigen dagegen, welche rasch in die Blutkörperchen eindringen, zerlegen in Lösung dieselben ebenso leicht oder vielleicht leichter als destilliertes Wasser. Diese Methode ist später von GRIJNS weiter ausgearbeitet worden [1]). Derselbe nahm an, dass eine Substanz von den Blutkörperchen aufgenommen wird, wenn dieselben in einer Konzentration des Salzes, welche einer 0,9 % Kochsalzlösung isosmotisch ist, ihren Farbstoff in kurzer Zeit verlieren. Mit Rücksicht auf das oben in bezüg auf die Volumenveränderungen der Blutkörperchen unter der Einwirkung verschieden konzentrierter Salzlösungen Gesagten können wir auch behaupten, dass Stoffe, welche in genügender Konzentration das Blutkörperchenvolumen vermindern, nicht oder nur sehr schwer in die Blutkörperchen einzudringen vermögen (S. 18). Diesem Verhalten vollkommen analog ist die Plasmolyse bei den Pflanzenzellen (S. 14).

Einen ganz neuen Weg zur Prüfung der Durchlässigkeit der Blutkörperchen hat HEDIN eingeschlagen [2]). Dieser Weg beruht auf folgender Überlegung:

Die Gefrierpunktserniedrigung einer verdünnten Lösung ist deren Konzentration proportional. Wird eine gegebene Menge der zu prüfenden Substanz in ein gewisses Volumen Blut aufgelöst, so gefriert das Serum des derart behandelten Blutes bei einer niedrigeren Temperatur als dasselbe Serum vor dem Auflösen des Stoffes. Die Differenz der Gefrierpunkte des Serums vor und nach dem Auflösen mag mit a bezeichnet werden. Nun wird die gleiche Substanzmenge in dem Serum des ursprünglichen Blutes aufgelöst, wobei zur Auflösung das gleiche Volumen Serum angewandt wird wie vorher Blut. Die beim Auflösen stattgehabte Erniedrigung des Gefrierpunktes vom Serum mag b betragen. Zunächst ist klar, dass wenn das für das Auflösen angewandte Blut keine Blutkörperchen enthalten hätte sondern anstatt deren ein dem gesamten Blutkörperchenvolumen gleiches Volumen von Serum, dann wäre $a = b$; dasselbe muss aber auch der Fall sein, wenn die Blutkörperchen von dem aufgelösten Stoff ebensoviel aufnehmen wie das gleiche Volumen Serum. Wenn aber die Blutkörperchen weniger der aufgelösten Substanz aufnehmen als das gleiche Volumen Serum, muss das Serum nach dem Auflösen in Blut auf das gleiche Volumen mehr des aufgelösten Stoffes enthalten als nach Auflösen in Serum oder $a > b$. Nehmen die Blutkörperchen von der aufgelösten Substanz mehr auf als das gleiche Volumen Serum, so wird offenbar $a < b$. Die Blutkörperchen nehmen folglich weniger, ebensoviel oder mehr auf als das gleiche Volumen Serum, je nach dem

$$\frac{a}{b} > 1, \quad \frac{a}{b} = 1 \text{ oder } \frac{a}{b} < 1.$$

Alles dieses gilt nur unter der Voraussetzung, dass diejenigen Bestandteile des Blutes, welche von Bedeutung sind für den Gefrierpunkt des Serums, ihren Platz nicht ändern bei der Auflösung der Substanz im Blute, d. h. dass die Blut-

[1]) PFLÜGERS Arch. 63, 93, 189.

[2]) PFLÜGERS Arch. 68, 229 (1897); 70, 525 (1898).

körperchen abgesehen von der zugesetzten Substanz von solchen Stoffen nichts aufnehmen und nichts abgeben. Da es sich hier hauptsächlich um die im normalen Blute enthaltenen Salze handelt, wurde durch Bestimmung der in Sulfate übergeführten Salze des Serums kontrolliert, dass diese beim Zugeben der zu prüfenden Substanz ihren Platz unverändert hielten. Bei der Bestimmung von a müssen die beim Zugeben der Substanz stattgefundenen Volumenänderungen der Blutkörperchen und des Serums mit in Berechnung genommen werden.

Beim Ausführen der Versuche wurde die zu prüfende Substanz nicht einfach in dem Blute aufgelöst, sondern zunächst in 50 ccm dem Blute isotonischer NaCl-Lösung, worauf diese Lösung mit 150 ccm Blut vermischt wurde. Eine Kontrollprobe ohne die zu untersuchende Substanz wurde gleichzeitig untersucht. Das Auflösen in einer dem Blute isotonischen Salzlösung war besonders in solchen Fällen notwendig, wo es um die Prüfung solcher Stoffe sich handelte, welche von den Blutkörperchen aufgenommen werden und folglich, in reinem Wasser aufgelöst, das Hämoglobin hätten austreten lassen.

Beim Vergleichen der verschiedenen Methoden zur Prüfung, ob ein Stoff in die Zellen einzutreten vermag oder nicht, ergibt sich, dass die eben angegebene Methode von HEDIN vor den anderen den Vorzug hat, dass der dabei erhaltene Quotient $\frac{a}{b}$ eine ungefähre Vorstellung ergibt über die eingedrungene Substanzmenge. Aus den Berechnungen von HEDIN ergibt sich nämlich bei der von ihm gewählten Versuchsanordnung für ein Blutkörperchenvolumen (im unverdünnten Blute) von 46 % der Quotient $\frac{a}{b} = 1{,}53$, wenn der zugesetzte Stoff gar nicht von den Blutkörperchen aufgenommen wird, und der Quotient sinkt in demselben Masse, als der Stoff eindringt, bis bei gleicher Verteilung auf gleiche Volumina Blutkörperchen und Serum $\frac{a}{b} = 1$ wird. Wird $\frac{a}{b} < 1$ gefunden, so beweist dies, wie bereits erwähnt, dass der Stoff von den Blutkörperchen gleichsam aus der Lösung aufgesaugt wird, so dass dieselben schliesslich davon mehr enthalten als ein gleiches Volumen Serum, und zwar um so mehr, je niedriger die Zahl $\frac{a}{b}$ ausfällt. Zu dieser Frage werden wir weiter unten zurückkommen. Die angegebenen Methoden haben bezüglich der Permeabilität von Zellen einstimmig zu folgenden Schlüssen geführt:

Die neutralen Salze der fixen Alkalien und Erdalkalien, die neutralen Aminosäuren (Glykokoll und Alanin), die Zuckerarten sowie die mehrwertigen Alkohole (6- und 5-wertige) werden entweder nicht oder nur in beschränktem Grade von den untersuchten pflanzlichen und tierischen Zellen aufgenommen. Eine hypertonische Lösung der genannten Stoffe bringt den Zelleninhalt zum Schrumpfen, wodurch der anfängliche Unterschied zwischen dem osmotischen Drucke ausserhalb und innerhalb der Zellen mindestens zum Teil ausgeglichen wird.

Mit sinkender Zahl der Hydroxylgruppen nimmt das Vermögen der mehrwertigen Alkohole, in die Zellen einzudringen, zu. Der 4-wertige Alkohol Erythrit wird also langsam aber völlig merkbar aufgenommen, der 3-wertige Alkohol Glyzerin dringt merkbar rascher ein als Erythrit; noch rascher erfolgt das Eindringen von dem 2-wertigen Alkohol Glykol und von den einwertigen Alkoholen. Parallel mit dem langsamen Eindringen von Erythrit und Glyzerin geht die anfängliche Volumenverminderung zurück.

Die einwertigen Alkohole, Aldehyde, Azeton, Äther und Esterarten dringen rasch in die Zellen ein.

Zu den eben genannten Stoffen verhalten sich also die untersuchten animalen und pflanzlichen Zellen gleich. Die gefundenen Verschiedenheiten zwischen den zwei Arten von Zellen beziehen sich auf den Harnstoff und die Ammoniumsalze. Der Harnstoff dringt nach GRIJNS und nach HEDIN rasch in die Blutkörperchen ein. Die Pflanzenzellen wurden zu einer Zeit als impermeabel für denselben angesehen, und DE VRIES erhielt sogar für Harnstoff den isotonischen Koeffizient 1,70 [1]. Nach späteren Beobachtungen dringt derselbe langsam ein. Für Chlorammonium erhielt DE VRIES denselben isotonischen Koeffizient wie für Kaliumnitrat. Auch nach OVERTON dringen Ammoniumsalze nicht oder in unmerklichem Grade in Pflanzenzellen ein. Nach HEDIN werden die Ammoniumsalze vom Typus NH_4Cl sofort und in bedeutenden Mengen von den Blutkörperchen aufgenommen; die vom Typus $(NH_4)_2SO_4$ werden auch in erheblichen Mengen aufgenommen, aber nach Zugabe grösserer Mengen bleibt immerhin der grösste Teil im Plasma oder Serum, womit eine gewisse Schrumpfung der Blutkörperchen zusammenhängt [2]. Diese Volumenverminderung ist aber nicht so bedeutend wie die durch eine äquivalente Menge von K_2SO_4 oder Na_2SO_4 verursachte. In der gleichen Weise wie die Ammoniumsalze verhalten sich auch die entsprechenden Salze von Trimethylamin und Äthylamin sowie wahrscheinlich auch die Alkoloidsalze.

Die Folgerungen von HEDIN sind bezüglich gewisser Stoffe von OKER-BLOM nachgeprüft und im grossen und ganzen bestätigt worden. Seine Methode gründete sich auf das elektrische Leitvermögen des Blutes. Es hatte sich nämlich herausgestellt, dass die in den Blutkörperchen vorhandenen Salze in der Leitung der Elektrizität sich nicht beteiligen. Es schien also wahrscheinlich, dass auch fremde Elektrolyte, welche dem Blute zugesetzt werden und in die Blutkörperchen eindringen, der Beteiligung an der Stromleitung ebenfalls sich entziehen müssen; blieben sie im Serum, würden sie die Leitfähigkeit des letzteren entsprechend vermehren [3].

Das Verhalten der Blutkörperchen zu Salzen, Aminosäuren und Zuckerarten verdient ein näheres Besprechen. Für die neutralen Alkalisalze hat

[1]) Zeitschr. physik. Chem. 3, 109 (1889).
[2]) PFLÜGERS Arch. 70, 525 (1898).
[3]) PFLÜGERS Arch. 81, 167 (1900).

HEDIN den Wert $\frac{a}{b} = 1{,}40$ erhalten. Da für den Fall, dass kein Eindringen stattfindet, $\frac{a}{b} = 1{,}53$ ausfällt, so deutet die gefundene Zahl darauf hin, dass eine geringe Menge des zugesetzten Salzes von den Blutkörperchen aufgenommen wurde. Da jedenfalls in HEDINS Versuchen nur wenig Salz eintrat, so muss angenommen werden, dass die Blutkörperchen einen gewissen Widerstand leisten gegen das Eindringen, und wahrscheinlich findet das Eindringen nur aus hypertonischen Lösungen statt. Dass die Blutkörperchen die in denselben befindlichen Salze mit einer gewissen Kraft zurückhalten, ist auch anzunehmen, da es sonst nicht zu verstehen wäre, dass die Blutkörperchen und das Plasma verschiedene Salze enthalten. Aus dieser letzten Tatsache leuchtet auch ein, dass verschiedene Salze in den eben genannten Beziehungen ungleich sich verhalten. Eine vollkommene Klarheit dieser Fragen lässt sich zurzeit nicht erreichen.

An einer gewissen geringen Permeabilität der Blutkörperchen für Salze liegt es wahrscheinlich, dass HEDIN nach Vermischen des Blutes mit äquivalenten Lösungen von KNO_3 und NaCl nicht immer die gleichen Blutkörperchenvolumina bekam [1]. 1 Volumen Blut (vom Rinde) wurde mit 1 Volumen Salzlösung vermischt und das Blutkörperchenvolumen der Gemenge durch Zentrifugieren bestimmt.

Die Ergebnisse waren folgende:

Konz. der Salzlösung	Blutkörperchenvolumina		Differenz
	KNO_3	NaCl	
0,08 norm.	48,6	50,2	— 1,6
0,1	46,3	48,2	— 1,9
0,12	43,2	44,2	— 1,0
0,13	42,5	43,4	— 0,9
0,14	41,4	42,2	— 0,8
0,15	40,2	41,0	— 0,8
0,16	39,9	40,4	— 0,5
0,17	37,7	39,6	+ 0,1
0,18	39,4	39,2	+ 0,2
0,2	39,1	38,0	+ 1,1
0,22	39,2	37,3	+ 1,9
0,24	38,7	36,8	+ 1,9
0,26	38,3	36,5	+ 1,8
0,3	37,2	36,8	+ 0,4.

Zunächst ist zu bemerken, dass die zwei Salze dasselbe Blutkörperchenvolumen ergaben innerhalb eines Bereiches der Konzentration, welcher etwa der dem Blute isotonischen Konzentration entspricht. Für hypotonische Konzentrationen ergab NaCl ein grösseres Blutkörperchenvolumen als KNO_3, während für hypertonische das umgekehrte der Fall war. Es scheint, dass beim Vermischen mit isotonischen Lösungen entweder kein Salz aufgenommen oder abgegeben wird oder äquivalente Mengen. Nur wenn der osmotische Druck erheblich verändert wird, treten Veränderungen ein, und die Resultate lassen sich unter der Annahme erklären, dass die Bewegung von Salzen dem Gefälle des osmotischen Druckes folgt: wird das Blut mit einer hypotonischen Salzlösung versetzt, wird etwas Salz von den Blutkörperchen abgegeben, während dieselben Salz aufnehmen, wenn eine hypertonische Salzlösung

[1]) Skand. Arch. Physiol. 5, 240 (1895).

zugegeben wird. Die Blutkörperchen vom Rinde enthalten ziemlich viel NaCl aber kein KNO_3. Wird das Blut mit Lösungen von KNO_3 und NaCl versetzt, welche äquimolekular sind aber einen niedrigeren osmotischen Druck als die Blutkörperchen besitzen, so wird das in den Blutkörperchen enthaltene NaCl bestrebt sein, dieselben zum geringen Teil zu verlassen, wodurch der Unterschied des osmotischen Druckes innerhalb und ausserhalb der Zellen bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen werden könnte. Da das Konzentrationsgefälle von NaCl grösser zwischen den Blutkörperchen und der Serum-KNO_3-Lösung als zwischen den Blutkörperchen und der Serum-NaCl-Lösung, so geben die Blutkörperchen zu der Serum-KNO_3-Lösung mehr NaCl ab, als zu der Serum-NaCl-Lösung. Im letzteren Falle wird also der Unterschied des osmotischen Druckes zwischen den Blutkörperchen und dem Salz-Serum zum grösseren Teil durch Aufnahme von Wasser ausgeglichen. Mit NaCl erhalten wir folglich ein grösseres Blutkörperchenvolumen als mit KNO_3. Ein anderes Verhältnis, das zu diesem Resultate beitragen mag, ist bereits S. 20 erwähnt worden und ist in verschiedenen Dissoziationsverhältnissen zu suchen.

Wird dagegen das Blut mit äquimolekularen Lösungen von KNO_3 und NaCl versetzt, welche den Blutkörperchen hypertonisch sind, so wird das zugesetzte Salz wieder bestrebt sein in der Richtung des Konzentrationsgefälles zu wandern, d. h. in diesem Falle in die Blutkörperchen einzudringen. Da aber die Blutkörperchen von vorn herein kein KNO_3 aber wohl NaCl enthalten, ist das Konzentrationsgefälle für KNO_3 grösser als für NaCl, und es wird folglich mehr KNO_3 eindringen können als NaCl. Der osmotische Druck der Serum-KNO_3-Lösung sinkt also mehr als der der Serum-NaCl-Lösung, und folglich bekommt man mit KNO_3 ein grösseres Blutkörperchenvolumen als mit NaCl. Der Umstand, dass die Serum-KNO_3-Lösung im Anfang stärker dissoziiert ist als die Serum-NaCl-Lösung, wirkt diesem Resultate bis zu einem gewissen Grade entgegen (S. 20), so dass das erwähnte Verhältnis der Blutkörperchenvolumina erst bei einer Konzentration deutlich hervortritt, welche ziemlich stark hypertonisch ist.

Beim Vergleichen der Blutkörperchenvolumina, welche mit äquimolekularen Lösungen von KNO_3 und KCl erhalten wurden, wurden dieselben Verhältnisse wie mit KNO_3 und NaCl erhalten — nur weniger deutlich ausgesprochen[1]). Die Erklärung ist analog mit der für den Fall KNO_3 und NaCl gegebenen: die Blutkörperchen enthalten KCl oder jedenfalls die zwei Ionen K und Cl; das Konzentrationsgefälle wird aber hier weniger ausgesprochen als bei NaCl, da KCl mit KNO_3 ein gemeinsames Ion (K) enthält — daher die weniger deutlichen Resultate.

Die Salze KNO_3 und $NaNO_3$ ergaben für alle untersuchten Konzentrationen — hypotonische, isotonische und hypertonische — dasselbe Blutkörperchenvolumen, wenn die beiden Salze in äquimolekularen Konzentrationen dem Blute zugesetzt wurden, was wohl daran liegen dürfte, dass für beide Salze sowohl die Dissoziationsverhältnisse wie das Konzentrationsgefälle etwa gleich waren, da keines von den Salzen weder im Plasma noch in den Blutkörperchen vorhanden ist.

Die neutralen Aminosäuren ergaben nach HEDIN $\frac{a}{b} = 1{,}40$ und dringen folglich in die Blutkörperchen in geringen Mengen ein. Da in den Zellen grosse Mengen von den Spaltungsprodukten des Eiweisses (oder Aminosäuren) verbrannt werden, wird beim Verbrennen der aufgenommenen Mengen Aminosäuren ein neues Konzentrationsgefälle für das Eindringen neuer Mengen geschaffen. In der Weise können offenbar parallel mit der Verbrennung der Aminosäuren oder der Überführung derselben in andere Produkte immer neue Mengen eindringen, und der Umstand, dass die Zellen für Aminosäuren nur

[1]) Skand. Arch. Physiol. 5, 252.

schwer permeabel sind, braucht folglich nicht für die Ansicht in dem Wege zu stehen, dass dieselben in den Zellen verbrannt oder verarbeitet werden müssen. In der gleichen Weise kann man sich das Verhalten der Zuckerarten denken. Dieselben werden nach HEDIN nur spärlich von den Zellen aufgenommen, aber in dem Masse wie die eingedrungenen Mengen verbrannt oder in andere Stoffe umgewandelt werden, können neue nachkommen. Es muss in diesem Zusammenhange daran erinnert werden, dass die oben erwähnten Versuche über die Durchlässigkeit der Blutkörperchen mit Zellen ausgeführt wurden, in welchen wahrscheinlich mehrere vitale Prozesse z. B. Oxydation mehr oder weniger vollständig aufgehört waren. Daran könnte es nach dem oben Gesagten liegen, dass von gewissen Stoffen z. B. Aminosäuren und Zuckerarten nur geringe Mengen aufgenommen werden konnten.

Die Tatsache, dass gewisse Stoffe, dem Blute zugegeben, nur spärlich in die Zellen eindringen, beweist auch nicht, dass solche Stoffe in den lebenden Zellen nicht vorkommen können. Dies erleuchtet bereits aus dem Grunde, dass z. B. NaCl in bedeutenden Mengen in den Blutkörperchen vorkommt, obwohl es, dem Blute zugesetzt, nur spärlich von den Blutkörperchen aufgenommen wird. Die Zellen und das umgebende Medium sind zwei verschiedene Phasen desselben Systems, zwischen welchen die im Blute vorhandenen gelösten Stoffe in irgendwelcher Weise sich verteilen müssen. Nun lässt es sich wohl denken, dass die Blutkörperchen von einer gegebenen Substanz von vorn herein so viel aufgenommen hätten, sei es durch Auflösen oder durch Absorption (Kap. 2) oder durch irgendwelchen anderen Prozess, dass dieselben von einer neu zugegebenen Menge desselben Stoffes nur Spuren oder vielleicht nichts aufnehmen könnten. In dieser Weise wird es verständlich, dass nach vielen Angaben Traubenzucker normal in den Blutkörperchen vorkommen soll. Doch sind die Angaben über den Traubenzuckergehalt der Blutkörperchen noch sehr strittig [1]). Dass auch nach einigen Angaben zugesetzter Zucker von den Blutkörperchen aufgenommen wird, könnte vielleicht daran liegen, dass in solchen Versuchen das Vermögen der Blutkörperchen, den Zucker umzuwandeln, noch nicht erloschen war. Nach Versuchen von KOZAWA sind die Blutkörperchen von Rind, Schwein, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferd, Ziege, Katze und Hammel für Pentosen und Hexosen undurchlässig, während die von Mensch, Affe und Hund durchlässig sein sollen [2]).

Eine besondere Stellung vergärbaren Zuckerarten gegenüber scheinen die Hefezellen einzunehmen. Nach RUBNER ist der Zucker der Nahrungsstoff, aus welchem die Hefe ihre Energiebedürfnisse bestreitet und zwar wird diese Energie bei dessen Vergärung geliefert. Nun geschieht die Gärung nur innerhalb der

[1]) RONA und MICHAELIS: Bioch. Zeitschr. **16**, 60; **18**, 375, 514 (1909); HOLLINGER: Ebenda **17**, 1 (1909); FRANK: Zeitschr. physiol. Chem. **70**, 129 (1910); RONA u. TAHAHASHI: Bioch. Zeitschr. **30**, 99 (1910), RONA u. DÖBLIN: Ebenda **31**, 215 (1910); LYTTKENS u. SANDGREN: Ebenda **26**, 382 (1910); **31**, 153 (1911).

[2]) Bioch. Zeitschr. **60**, 231 (1914).

Zellen, und der Zucker muss folglich aufgenommen werden. Nach RUBNER wird der Zucker zunächst an die Zelle adsorbiert; dann geht durch eine Art von „Selbstregulation" so viel von dem Zucker in die Zelle hinein, als gerade für die Lebensleistungen erforderlich ist. Die aufgenommene Zuckermenge ist innerhalb weiter Grenzen von der Konzentration derselben in der umgebenden Flüssigkeit unabhängig. Die Aufnahme von Zucker in die Hefezellen wird also nach RUBNER von der Zelle selbst je nach deren Bedürfnis reguliert und dabei spielen osmotische Vorgänge, welche von der Konzentration abhängig sind, keine Rolle [1]). Die Plasmahaut wäre also in diesem Falle mindestens bis zu einem gewissen Grade für den Zucker durchgängig.

Gewisse von HEDIN in ihrem Verhalten zu den Blutkörperchen untersuchten Stoffe ergaben für $\frac{a}{b}$ die Ziffer 1, d. h. dieselben verteilen sich gleich auf gleiche Volumina Plasma und Blutkörperchen. Die wichtigsten unter diesen Stoffen waren die einwertigen Alkohole. Wieder andere Stoffe ergaben für $\frac{a}{b}$ einen Wert niedriger als 1. Die niedrigste Zahl wurde für Äthyläther gefunden, nämlich $\frac{a}{b} = 0{,}53$. Äther und ähnliche Stoffe, Aldehyde, Azeton, Esterarten, werden also merkwürdigerweise gleichsam in die Blutkörperchen aufgesaugt [2]).

Theorie von Overton.

OVERTON hat Untersuchungen über die Löslichkeit derjenigen Stoffe, welche in die Zellen leicht eindringen, in verschiedenen Lösungsmitteln angestellt [3]). Es ergab sich, dass die eindringenden Stoffe im allgemeinen in fetten Ölen löslich sind, was damit in Zusammenhang gestellt wurde, dass die fraglichen Stoffe umgekehrt für Fett als Lösungsmittel dienen. Das Verhalten von eindringenden Farbstoffbasen wurde auch geprüft. Dieselben werden nämlich einerseits von Lezithin, Protagon und Zerebrin aufgenommen, wenn letztere Stoffe, in Wasser suspendiert, verdünnten Lösungen der Farbstoffe zugesetzt werden. Dass Cholesterin die Farbstoffe auflöst, wollte OVERTON aus dem Grunde wahrscheinlich machen, dass Cholesterin in solchen organischen Flüssigkeiten aufgelöst, welche die Farbstoffbasen nicht lösen, der Flüssigkeit Aufnahmevermögen für dieselben mitteilt. Stoffe, welche in bezug auf das Lösungsvermögen den fetten Ölen ähnlich sich verhalten, werden nach OVERTON Lipoide genannt. Hierher gehören ausser Fett auch Lezithin, Cholesterin, Phosphatide und wahrscheinlich auch andere Stoffe. Das Aufnahmevermögen der Zellen gewissen Stoffen gegenüber liegt nach OVERTON daran, dass die Zellen von

[1]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1912. Suppl.-Band.
[2]) PFLÜGERS Arch. 68, 229 (1897).
[3]) Jahresber. wiss. Botanik 34, 669 (1900) auch PFLÜGERS Arch. 92, 261 (1902).

einer Lipoidmembran umgeben sind, in welcher die eindringenden Stoffe zunächst aufgelöst werden, um dann durch andere Lipoide ins Innere der Zellen befördert zu werden. Wenn die Stoffe, welche von den Zellen aufgenommen werden, in den Lipoiden löslich wären, dann würde für die Verteilung eines solchen Stoffes zwischen einem Lipoid und einem anderen Lösungsmittel (z. B. Wasser für wasserlösliche Stoffe) das sog. Verteilungsgesetz in Geltung sein. Dieses zuerst von BERTHELOT und JUNGFLEISCH für die Verteilung von Bernsteinsäure zwischen Äther und Wasser gefundene Gesetz besagt, dass die in gleichen Volumina der beiden Lösungsmitteln aufgelösten Substanzmengen zueinander ein konstantes Verhältnis zeigen, unabhängig von der Konzentration des aufgelösten Stoffes [1]. Die Gültigkeit dieses Satzes in bezug auf die Verteilung eines in die Zellen eintretenden Stoffes auf Lipoid und ein anderes Lösungsmittel ist durch keine direkt auf die Frage eingerichteten Versuche bewiesen worden.

Nach LOEWE bilden gewisse Lipoide in organischen Lösungsmitteln keine echte Lösungen, sondern sind als Kolloide gelöst. Über die Aufnahmefähigkeit der Lipoide hat er gefunden, dass die Aufnahme von basischen Farbstoffen, organischen Lösungsmitteln und in Wasser löslichen organischen Substanzen nicht der Konzentration des aufgenommenen Stoffes proportional ist (wie es nach dem eben genannten Verteilungsgesetz sein sollte), sondern durch eine Adsorptionskurve (Kap. 2) bestimmt wird [2]. Nach LOEWE werden folglich die aufgenommenen Stoffe nicht durch die Lipoide aufgelöst, sondern adsorbiert. Auch erhebt RUHLAND von botanischem Standpunkte schwerwiegende Einwände gegen die Theorie von OVERTON. Derselbe findet, dass die Aufnahme basischer sowie sulfosaurer Farbstoffe seitens der Pflanzenzellen vollständig unabhängig von dem Grade der Lipoidlöslichkeit verläuft [3]. Aber auch wenn die Aufnahme von einigen Substanzen seitens der Zellen auf einer Auflösung der fraglichen Substanzen durch gewisse Bestandteile der Zellen beruhte, so bleibt immerhin die leicht vor sich gehende Aufnahme und Abgabe von Wasser rätselhaft. Ebensowenig wie Wasser die Lipoide aufzulösen vermag, ebensowenig können die Lipoide das Wasser lösen. Für die Aufnahme von Wasser soll nach OVERTON das Lezithin verantwortlich sein und zwar durch seine Quellbarkeit im Wasser. Das aufgenommene Wasser wäre folglich nicht durch die Zelle aufgelöst. NATHANSON nimmt, um die Aufnahme von Wasser besser zu verstehen, an, dass die Membran nicht ausschliesslich aus Lipoiden besteht, sondern auch aus einem protoplasmatischen Material, dass Wasser leicht durchlassen soll [4]. Auch dürfte es fraglich sein, ob die Lipoidmembran oder eine Membran überhaupt für die OVERTONsche Theorie unerlässlich ist. Dazu kommt noch, dass die Lipoidmembran keineswegs sich nachweisen lässt.

In diesem Zusammenhange soll auch die Theorie von OVERTON und

---

[1]) Ann. chim. phys. **26**, 396 (1872).
[2]) Bioch. Zeitschr. **42** (1912).
[3]) Jahresber. wiss. Bot. **46**, 1 (1908).
[4]) Ebenda **39**, 607 (1904).

von MEYER bezüglich der Wirkungsweise gewisser „chemisch indifferenter“ Narkotika erörtert werden. Zu den fraglichen Stoffen gehören meist Derivate der Metankörper, z. B. verschiedene einwertige Alkohole und Esterarten, Äther, Chloroform u. a. Unter kritischer Konzentration versteht OVERTON die Konzentration des Narkotikums im Wasser oder in der Luft, worin die Tiere leben, welche eben genügt, um die Tiere zu narkotisieren. Es hat sich nun herausgestellt, dass die kritische Konzentration der untersuchten Narkotika für eine gegebene Tierart niedrig ist, in demselben Grade als die Löslichkeit des Stoffes in Olivenöl gross ist im Vergleich mit dessen Löslichkeit in Wasser. Hier ist das Olivenöl aus Bequemlichkeitsgründen als Vertreter sämtlicher Lipoide gewählt worden, wodurch die Beweiskraft der Versuche um ein Bedeutendes beeinträchtigt wird. Der erwähnte Befund soll darauf hindeuten, dass die geprüften Stoffe gut narkotisieren in dem gleichen Masse, als sie in Lipoiden leicht aufgelöst werden und folglich leicht von den lipoidhaltigen Nervenzellen aufgenommen werden. Indessen sind die Urheber der Theorie sich dessen wohl bewusst, dass für die narkotisierenden Eigenschaften eines Stoffes auch noch andere Faktoren als das Aufnahmevermögen der Nervenzellen von Bedeutung sind. Ausserdem behauptet L. CHOQUARD, dass die Narkose von Muskeln in keiner Beziehung zu deren Lipoidgehalt steht[1]). Für die basischen Narkotika (Alkaloide) hat die Lipoidtheorie keine Geltung.

Theorie von Traube.

In neuerdings erschienenen Arbeiten vertritt J. TRAUBE die Ansicht, dass für die Erklärung der Aufnahme gewisser Stoffe in die Zellen hauptsächlich der sog. Haftdruck der Stoffe von Bedeutung ist[2]). Dieser soll die Grösse der Anziehung zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff angeben. Der Haftdruck ist aber nach TRAUBE nicht mit dem osmotischen Drucke identisch, sondern wird durch die Oberflächenspannung der Lösung gemessen. Nun hat es sich herausgestellt, dass diejenigen Stoffe, welche von den Zellen nicht oder nur spärlich aufgenommen werden, die Oberflächenspannung des Wassers beim Auflösen nicht erniedrigen. Diejenigen Substanzen dagegen, welche die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigen, dringen in die Zellen ein. Aus einem Satz von GIBBS ergibt sich ferner, dass die Stoffe, welche beim Auflösen in Wasser dessen Oberflächenspannung erniedrigen, an der Oberfläche der Lösung in grösserer Konzentration vorkommen als im Inneren. Daraus schliesst TRAUBE, dass der Haftdruck geringer ist, je niedriger die Oberflächenspannung der Lösung ausfällt und als Mass des Haftdruckes benutzt TRAUBE die Erniedrigung der Oberflächenspannung, welche Wasser beim Auflösen der Substanz erfährt. Die Oberflächenspannung kann nur gegen Luft direkt ge-

[1]) Zeitschr. Biol. **60** (1913).

[2]) PFLÜGERS Arch. **105**, 541 (1904); **123**, 419 (1908); **132**, 511 (1910); **140**, 109 (1911); Ber. deutsch. physik. Ges. **6**, 880 (1910); Bioch. Zeitschr. **54** (1913).

messen werden und nur diese wird deshalb berücksichtigt. Sonst ist von vornherein zu ersehen, dass für die Strömungsrichtung einer Substanz in der Berührungsfläche zwischen zwei Phasen (Wasserlösung und Zelle) eigentlich das Verhältnis zwischen deren Haftdrücken in den zwei Phasen bestimmend sein sollte.

Die Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers beim Auflösen von äquimolekularen Mengen organischer Stoffe der gleichen homologen Reihe verhalten sich nach TRAUBE wie $1:3:3^2:3^3$ (das sog. Kapillargesetz). Da der Haftdruck (für verdünnte Lösungen?) der Konzentration proportional ist, besitzen folglich solche Stoffe in molekularen Konzentrationen, die wie $1:\frac{1}{3}:\frac{1}{9}:\frac{1}{27}$ sich verhalten, den gleichen Haftdruck. TRAUBE stützt seine Theorie durch verschiedene Versuche, bei welchen Glieder homologer Reihen, deren molekulare Konzentrationen wie $1:\frac{1}{3}:\frac{1}{9}:\frac{1}{27}$ sich verhalten, dasselbe Vermögen besitzen, in die Zellen einzudringen. So haben FÜHNER und NEUBAUER mit homologen Reihen von Alkoholen, Urethanen, Formiaten, Azetaten, Propionaten und Butyraten in 0,9 % NaCl-Lösung als Lösungsmittel die Grenzkonzentration bestimmt, bei welcher zugesetzte Blutkörperchen eben hämolysiert werden (Blutfarbstoff austreten lassen)[1]. Die so erhaltenen Grenzlösungen wurden in molekulare Konzentrationen umgerechnet, und es ergab sich, dass der Quotient der Konzentrationen von zwei aufeinanderfolgenden Verbindungen rund 3 ausmachte, wie es nach dem eben genannten Kapillargesetz von TRAUBE sein soll. Einige Reihen werden hier angeführt:

Methylazetat	
	2,4
Äthyl- „	
	3,0
Propyl- „	
	3,0
Butyl- „	

Äthylurethan	
	3,00.
Propyl- „	

Methylalkohol	
	2,3
Äthyl- „	
	3,0
Propyl- „	
	3,4
Butyl- „	
	3,5
Amyl- „	

Heptylalkohol	
	3,0.
Octyl- „	

Zu den gleichen Ergebnissen führen, wie TRAUBE zeigte, die kritischen Konzentrationen von gewissen Narkotika bei der Narkose von Kaulquappen nach Versuchen von OVERTON[2], die minimalen Konzentrationen von Alkoholen für die Erregung von positivem Heliotropismus bei Copepoden[3] und noch andere Versuche[4]. Bei Untersuchungen von CZAPEK über das Verhalten zu Pflanzenzellen von wässerigen Lösungen von Alkoholen, Ketonen, Äther und Ester hat

[1]) Arch. exp. Pathol. u. Pharm. **56**, 90 (1907).
[2]) PFLÜGERS Arch. **105**, 555 (1904).
[3]) J. LOEB: Bioch. Zeitschr. **23**, 93 (1909).
[4]) PFLÜGERS Arch.: **132**, 524 (1910).

es sich herausgestellt, dass das Austreten von Zellinhaltstoffen eben anfing, sobald die Oberflächenspannung der äusseren Lösung unter einem Schwellenwert von 0,68 bis 0,69 der Oberflächenspannung des Wassers erniedrigt wurde[1]). Die Versuche von CZAPEK besagen also, dass jedenfalls eine Beziehung zwischen dem Oberflächendruck und Osmose existiert. Auf die erwähnten Versuche basiert CZAPEK eine Methode, die Oberflächenspannung der normalen Plasmahaut zu bestimmen.

Oberflächenspannung.

Bei den oben erörterten Untersuchungen ist nur die Oberflächenspannung der einen der sich berührenden Phasen nämlich der Wasserlösung, und zwar gegen Luft berücksichtigt worden. In bezug auf das Zustandekommen der Oberflächenspannung und deren Messung sei folgendes bemerkt. Während bei den Gasen infolge der Repulsion zwischen den Molekülen ein Bestreben vorhanden ist das Volumen zu vergrössern, besteht bei den Flüssigkeiten infolge der molekularen Anziehung das umgekehrte Verhältnis. Die zwischen den Molekülen einer Flüssigkeit obwaltenden Anziehungskräfte wirken auf ein Molekül im Innern der Flüssigkeit nach allen Seiten gleich und heben sich folglich gegenseitig auf. Für ein Molekül in der freien Oberfläche der Flüssigkeit stellt sich aber die Sache anders. Es existieren keine Moleküle oberhalb der Oberfläche und folglich existieren auch keine Kräfte, welche das Molekül nach oben ziehen würden. Diejenigen Molekülkräfte, welche das Molekül nach unten ziehen, werden folglich nicht kompensiert, und die ganze Oberfläche wird also mit einer entsprechenden Kraft nach unten gezogen. Die Oberfläche befindet sich unter dem Einfluss einer Ziehung, welche in dem Bestreben zum Ausdruck kommt, die Oberfläche auf ein Minimum der Ausdehnung zu verkleinern. Daran liegt es, dass frei in einem Raume befindliche Flüssigkeitsmengen die Kugelgestalt annehmen. Wenn die Oberfläche einer Flüssigkeit unter dem Einfluss der Oberflächenspannung verkleinert wird, so wird eine gewisse Arbeit gewonnen. Diese Arbeit ist der Grösse der Abnahme der Oberfläche proportional, und man benutzt die bei der Verminderung der Oberfläche um 1 qcm gewonnene Arbeit (γ) als Mass der Oberflächenspannung. Taucht man in eine Flüssigkeit eine mit derselben benetzbare Kapillarröhre, so wird die Oberfläche der Flüssigkeit um einen gewissen Betrag vermehrt. Infolge der Oberflächenspannung wird nun die Flüssigkeit bestrebt sein, die ganze freie Oberfläche innerhalb der Röhre auf ein Minimum zu reduzieren. Dies geschieht dadurch, dass die Flüssigkeit in der Röhre erhoben wird. Wenn Gleichgewicht eingetreten ist, beträgt die Verminderung der Oberfläche eben die Berührungsfläche zwischen der erhobenen Flüssigkeitssäule und der Röhre. Ist r der Radius der Röhre und h die Höhe der Flüssigkeitssäule, so ist also die Verminderung der Oberfläche $= 2 \pi r h$ und die gewonnene Arbeit ist $= \gamma 2 \pi r h$. Diese muss aber der Arbeit gleich sein, welche in der Hebung der Flüssigkeitssäule auf die

[1]) Ber. deutsch. bot. Ges. 28, 480 (1910).

Höhe h liegt. Das Volumen der Säule ist $= \pi r^2 h$. Ist s das spezifische Gewicht der Flüssigkeit, ist also die Arbeit $= \pi . r^2 . h . s . h$. Wir haben also $\gamma . 2\pi . r . h = \pi . r^2 . h . s . h$ oder

$$\gamma = \frac{r . h . s}{2}.$$

r, h und s sind bekannte Grössen und γ kann folglich berechnet werden. Diese Methode, die Steighöhemethode ist die, derer man bei genauen Bestimmungen der Oberflächenspannung sich bedient. Indessen ist neuerdings auch eine andere viel bequemere Methode in Gebrauch gekommen. Dieselbe beruht auf der Tatsache, dass ein an einer horizontalen Kreisfläche gebildeter Tropfen abreisst, wenn sein Gewicht gleich dem Produkt aus der Oberflächenspannung und dem Umfang der Tropfenbasis geworden ist. Benutzt man stets dieselbe Abreissfläche, so ist das Gewicht des Tropfens der Oberflächenspannung proportional. Wenn man die Oberflächenspannung von Lösungen vergleichen will, welche praktisch dasselbe spezifische Gewicht besitzen, so kann man anstatt des Gewichts eines Tropfens dessen Volumen bestimmen. Bei der Anwendung eines von Traube angegebenen Apparates, des Stalagmometers, bestimmt man nicht das Tropfenvolumen sondern dessen reziproke Grösse, d. i. die Anzahl der in einem bestimmten Volumen enthaltenen Tropfen für die betreffende Flüssigkeit und für Wasser. Das Verhältnis dieser Tropfenzahlen steht im umgekehrten Verhältnis zu den relativen Steighöhen im kapillaren Rohre [1]).

Mit der Steighöhemethode hat Traube folgende Werte für $\gamma = \frac{r . h . s}{2}$ erhalten [2]). Reines Wasser ergab $\gamma = 7{,}3$.

	Molekulare Konzentration.		
	Normallösung	0,5 norm.	0,25 norm.
Rohrzucker	—	7,40	7,35
Dextrose	7,42	7,36	7,33
Mannit	—	7,36	7,33
Glykokoll	—	7,35	7,32
Harnstoff	7,33	7,31	7,30
Glyzerin	7,26	7,28	7,30
Äthylenglykol	7,04	7,18	7,24
Azetamid	6,92	7,10	7,20
Methylalkohol	6,56	6,89	7,05
Äthylalkohol	5,67	6,29	6,73
Isobutylalkohol	2,70	3,60	4,49
Isoamylalkohol	—	—	3,05
Methylazetat	4,70	5,51	6,12
Äthylazetat	—	4,23	5,07
Butylaldehyd	—	4,26	5,12
Azeton	5,51	6,06	6,48

[1]) Abderhalden: Bioch. Arbeitsmethoden 5, 1358.

[2]) Pflügers Arch. 123, 419 (1908).

In diese Reihe sind nicht die Salze aufgenommen; dieselben erhöhen fast immer die Oberflächenspannung des Wassers. Wie ersichtlich gehören die Stoffe, welche die Oberflächenspannung des Wassers nicht erniedrigen, zu denen, welche kaum in die Zellen eindringen, während diejenigen, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, aufgenommen werden, was alles mit der Theorie übereinstimmt. Nur würde man nach dem Gesagten erwarten, dass Harnstoff, der die Oberflächenspannung des Wassers nicht beeinflusst, nicht in die Zellen eindringen würde. In die Pflanzenzellen tritt er auch sehr langsam ein, aber Blutkörperchen nehmen rasch den Harnstoff auf, was sowohl aus den Versuchen von Grijns wie aus denen von Hedin hervorgeht. Dies mag vielleicht daran liegen, dass nach Traube der Haftdruck in beiden Phasen (Wasser und Zellen) auf die Osmose einwirken muss. Die obigen Ziffern geben nur über den Haftdruck in der Wasserlösung Aufschluss, während der Haftdruck in den Zellen nicht hat bestimmt und somit auch nicht berücksichtigt werden können. Und in der Tat entzieht sich die Traubesche Theorie aus diesem Grunde der näheren experimentellen Prüfung.

Über die Bedeutung der Oberflächenspannung für die Reaktionen, in welchen kolloide Stoffe teilnehmen, wird weiter unten die Rede sein (Kap. 2).

Weiteres über die Permeabilität von Zellen.

In bezug auf das Vermögen der Zellen gewisse kolloide Stoffe (z. B. Farbstoffe) aufzunehmen, sei noch erwähnt, dass Ruhland für dasselbe die Grösse der Teilchen im Vergleich mit der Porenweite als entscheidend ansieht[1]). Gegen diese Ansicht werden aber von Höber und Nast Einwände erhoben[2]).

Mit Rücksicht auf den Einfluss zugesetzter Stoffe auf die Permeabilität der Zellen hat J. Loeb Versuche mit Eiern von Fundulus ausgeführt[3]). Normalerweise soll die Eihaut für Salze und Wasser undurchgängig sein, wird aber durch die Einwirkung gewisser Stoffe mehr oder weniger durchlässig. In physiologisch äquilibrierten Lösungen, d. h. Lösungen, wo die antagonistische Wirkung (Kap. 5) ein Maximum ist, wird die Durchlässigkeit der Eimembran nur sehr langsam in nicht äquilibrierten dagegen sehr rasch erhöht. Die Erhöhung der Durchgängigkeit der Eihaut für Salze und Wasser ist anderseits durch eine Modifikation der Eiweisskörper der Membran bedingt und ist umkehrbar, solange dieselbe nicht zu weit fortgeschritten ist. Von botanischer Seite ist Loebs Anschauung von W. Osterhout angenommen worden, der dieselbe durch elektrische Widerstandsmessungen an Laminaria gestützt hat[4]).

Bezüglich des Verhaltens von Elektrolyten zu Zellen erübrigt noch das

[1]) Ber. deutsch. botan. Ges. **30** (1912).
[2]) Bioch. Zeitschr. **50** (1913).
[3]) Ebenda **47** (1912).
[4]) Science, **35** (1912).

von Säuren und Alkalien zu erörtern. Zunächst mag daran erinnert werden, dass man von vornherein erwarten muss, dass die genannten Stoffe die lebenden Zellen schädigen werden, mindestens in genügender, und zwar minimaler Konzentration. Die Grundsubstanz der animalen Zellen sind Proteinstoffe und diese werden im allgemeinen durch Alkalien aufgelöst, durch Säuren ausgefällt oder jedenfalls ihrer Fällungsgrenze näher gebracht. In beiden Fällen wird also eine Änderung des normalen Zustandes herbeigeführt. Das Verhalten der Säuren und Alkalien zu den Blutkörperchen ist besonders von HAMBURGER studiert worden. In bezug auf Säuren ergab sich, dass die Blutkörperchen bereits nach Zugeben von H_2SO_4 in solchen Mengen, dass die Mischung bezüglich derselben $\frac{1}{40}$ normal war, Hämoglobin abgaben. Auch nach Zugabe von geringeren Mengen waren die Blutkörperchen insofern geschädigt, dass sie mit NaCl-Lösungen von fallender Konzentration behandelt, bereits zu einer stärkeren Lösung Farbstoff abgaben als ohne Gegenwart von Säure. In der gleichen Weise verhielt sich Salzsäure [1]). Die Zusammensetzung des Serums änderte sich unter der Einwirkung von Schwefelsäure auf das Blut derart, dass dessen Chlorgehalt abnahm, während der Gehalt an festen Stoffen eine Bereicherung erfuhr. Zugleich führen die Säuren eine Zunahme des Blutkörperchenvolumens herbei.

Alkalihydrat in solchen Mengen, dass die Blutmischung bezüglich desselben $\frac{1}{200}$ normal ist, sowie schwächere Konzentrationen verändert die Blutkörperchen derart, dass dieselben den Farbstoff erst einer schwächeren NaCl-Lösung als vorher abgeben. Der Gehalt des Serums an festen Bestandteilen nimmt mit Alkali ab, der Chlorgehalt zu. Das Blutkörperchenvolumen wird etwas vermindert.

Dieselben Veränderungen, welche nach den Versuchen von HAMBURGER in dem Blut stattfinden unter dem Einfluss von H_2SO_4 und HCl, hat derselbe auch nach Durchleitung von CO_2 nachweisen können [2]). Die durch CO_2 hervorgebrachten Veränderungen können auch rückgängig gemacht werden; wird nämlich die Kohlensäure durch Einwirkung von Luft verdrängt, nimmt das Blut dieselben Eigenschaften an wie vor der Behandlung mit der Säure. Etwa dieselben Verschiedenheiten hat HAMBURGER zwischen arteriellem und venösem Blute nachweisen können [3]). Demnach nehmen also die Blutkörperchen im venösen Blute ein etwas grösseres Volumen ein als im arteriellen, und parallel damit ist der Gehalt des venösen Serums an festen Stoffen etwas grösser, an Chlor etwas geringer als im entsprechenden arteriellen Serum. Zur selben Zeit wird aber angegeben, dass die Alkalinität des venösen Serums etwas grösser als die des arteriellen sein soll.

---

[1]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1892, 513; 1893, 153; 1898, 32.

[2]) Zeitschr. Biol. 28, 405 (1892); auch LIMBECK, Arch. exp. Pat. u. Pharm. 1894, 309.

[3]) Zeitschr. Biol. 28, 405 (1892); Arch. (Anat. u.) Physiol. 1893, 157.

Diese letzte Beobachtung soll zuerst von ZUNTZ gemacht worden sein [1]). Dann fand GÜRBER, dass, wenn Blutkörperchen mit Kochsalzlösung wiederholt gewaschen werden, bis die Waschlösung keine alkalische Reaktion mehr aufweist, und dann, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit CO_2 behandelt werden, die Lösung alkalische Reaktion annimmt, während die Blutkörperchen eine Bereicherung an Chlor erfahren. Der Gehalt der Blutkörperchen an K und Na wird beim Versuch nicht geändert [2]). KÖPPE wiederholte den Versuch, indem er als Waschflüssigkeit eine dem Blute isotonische Rohrzuckerlösung verwendete; dabei wurde aber keine alkalische Reaktion erhalten [3]). GÜRBERS Deutung des Versuches besagte, dass die Kohlensäure aus dem NaCl eine geringe Menge HCl frei setzt, welche durch die Blutkörperchen zum Teil aufgenommen wird, während das zur selben Zeit gebildete Natriumkarbonat der Lösung alkalische Reaktion verleiht. KÖPPE erklärte sich aber die Sache anders: zwischen den Blutkörperchen und der Salzlösung findet eine Auswechselung von Anionen statt, indem für ein CO_3-Ion (z. B. aus Na_2CO_3), das die Blutkörperchen verlässt, zwei Cl-Ionen aus NaCl eintreten; folglich wird in der Lösung Natriumkarbonat gebildet und in den Blutkörperchen Chlornatrium. Nach der Erklärung von GÜRBER wären also die Blutkörperchen für HCl durchlässig, was mit dem oben über das Verhalten der Blutkörperchen Gesagten übereinstimmt; nach der Deutung von KÖPPE wären die Blutkörperchen nur für die Anionen CO_3 und Cl durchlässig. Die Versuche sind von HAMBURGER sowie von HAMBURGER und LIER erweitert worden [4]). Die Blutkörperchen wurden mit einer 4%igen Traubenzuckerlösung gewaschen und dann mit verschiedenen Salzlösungen versetzt. Wenn die Blutkörperchenaufschwemmung vor dem Zugeben des Salzes mit CO_2 behandelt wurden, so nahm nachher die Salzzuckerlösung alkalische Reaktion an. Die gebrauchten Salzlösungen waren Na_2SO_4, $NaNO_3$, NaCl, NaBr, NaJ, $MgSO_4$, sowie einige organische Alkalisalze. Nach der Erklärungsweise KÖPPES, an die HAMBURGER sich anschliesst, wären also die Blutkörperchen für die Anionen dieser Salze, nach der von GÜRBER für die entsprechenden Säuren durchlässig. Eigentlich scheint die Erklärungsweise von GÜRBER ebensogut begründet zu sein wie die von KÖPPE. Dieselbe setzt nur die Durchlässigkeit der Blutkörperchen für Säuren im voraus, die auch ohnehin erkannt ist. Die von HAMBURGER hervorgehobene Zunahme des Blutkörperchenvolumens kann durch die Aufnahme von Säure erklärt werden. Ausserdem verträgt sich die Lehre von der Permeabilität für Anionen nicht gut mit der Tatsache, dass die Anionen in den Blutkörperchen von denen des Plasmas verschieden sind.

Die eben erwähnten Versuche, bei welchen die Salzlösung, in der die Blutkörperchen nach Waschen aufgeschwemmt sind, beim Durchleiten von CO_2

[1]) Beiträge zur Physiologie des Blutes, Bonn 1868.

[2]) Sitzungsber. med. phys. Ges. zu Würzburg, 25. Febr. 1895.

[3]) PFLÜGERS Arch. 67, 189 (1897).

[4]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1902, 492.

alkalisch wird, ist von SPIRO und L. J. HENDERSON ohne Blutkörperchen gewissermassen nachgeahmt worden. Bedingung ist, dass eine feste und eine flüssige Phase miteinander in Berührung sind, von welchen die feste Alkali in einer solchen Form enthält, dass dasselbe beim Durchleiten von CO_2 in Lösung geht. Solche Versuche können in verschiedener Weise angeordnet werden. In einem Falle wurden Gelatineplatten, die Magnesiumoxyd enthielten, in Serum eingetaucht und CO_2 durch das Serum geleitet. Das titrierbare Alkali wurde mit einer Kontrolle ohne CO_2 verglichen.

Versuch:	Kontrolle:
7,8 ccm 0,1 n H_2SO_4	5,8 ccm 0,1 n H_2SO_4
17,04	11,80
14,83	13,9.

Das Alkalischwerden der Lösung liegt in diesem Falle offenbar daran, dass MgO in Form von saurem Karbonat in Lösung geht. Bei dem Blutkörperchenversuch wird also nach SPIRO und HENDERSON etwas Alkali aus den Blutkörperchen durch die Kohlensäure frei gesetzt und ausgelöst[1]). Die Ergebnisse von SPIRO und HENDERSON decken sich aber nicht vollkommen mit den oben besprochenen Befunden mit Blutkörperchen.

Die Frage nach der Durchlässigkeit der Blutkörperchen für Ionen hat HÖBER von einer anderen Seite in Angriff genommen[2]). Derselbe geht von der Erwägung aus, dass, wenn die Blutkörperchen z. B. für Anionen durchlässig sind, dieselben in einer Zuckerlösung suspendiert, der Zuckerlösung eine unmessbare Menge Anionen abgeben und infolgedessen selbst eine positive Ladung annehmen müssen. In einem elektrischen Potentialgefälle würden sie somit nach dem Katode wandern (Kap. 2). Dies geschieht aber nicht; im Gegenteil wandern sie anodisch. Die Blutkörperchen sind also normalerweise negativ geladen, wie HÖBER annimmt infolge des Aufbaues derselben aus anodischen Kolloiden, wie Eiweiss und Lezithin. Ganz anders verhalten sich aber die Blutkörperchen, wenn man dieselben mit CO_2 behandelt. Wenn man nämlich Blutkörperchen von Menschen in einer Rohrzuckerlösung suspendiert und nun CO_2 durchleitet, so bewegen sich alsbald die Blutkörperchen in Richtung des positiven Stromes, d. h. sie nehmen positive Ladung an. Dasselbe geschieht, wenn neben dem Zucker auch etwas NaCl in der Suspensionsflüssigkeit vorhanden ist. Lässt man aber den NaCl-Gehalt über 0,8 % steigen, wandern die Blutkörperchen anodisch, d. h. dieselben nehmen negative Ladung an. Die Versuche beweisen also nach HÖBER, dass die Blutkörperchen erst unter dem Einfluss von CO_2 durchlässig werden für Anionen. Bei geringem Gehalt der Aussenflüssigkeit an Cl-Ionen geben die Blutkörperchen Cl-Ionen ab und nehmen infolgedessen positive Ladung an; wird der Gehalt der Aussenflüssigkeit über eine gewisse Grenze (8 % NaCl) gesteigert, so gehen umgekehrt Cl-Ionen in die

[1]) Bioch. Zeitschr. **15**, 114 (1909).

[2]) PFLÜGERS Arch. **101**, 627; **102**, 196 (1904).

Blutkörperchen hinein, und diese werden negativ geladen. Durchleitung von Luft, welche die Kohlensäure austreibt, macht den Prozess rückgängig.

Unter den animalen Zellen sind die roten Blutkörperchen am eingehendsten bezüglich der physikalischen Eigenschaften untersucht worden. Indessen sind auch mit Leukozyten verschiedene Untersuchungen ausgeführt worden und zwar von HAMBURGER und seinen Mitarbeitern. Die Leukozyten wurden in zweierlei Weise gewonnen [1]):

1. Durch fraktioniertes Sedimentieren oder Zentrifugieren von Pferdeblut, wobei die roten Blutkörperchen zunächst entfernt wurden.

2. Aus künstlich erzeugten Exsudaten, welche durch Injektion einer Aufschwemmung von Aleuronat in Wasser, Kochsalz oder Serum in die Pleura- oder Bauchhöhle oder auch durch subkutane Injektion von geringen Mengen (2 ccm) gesättigter Kochsalzlösung erhalten wurden.

Die Versuche mit weissen Blutkörperchen bieten insofern einen Vorteil, als man in ihren Eigenbewegungen ein Mittel besitzt zu prüfen, ob dieselben am Leben sind.

Kurz lässt sich sagen, dass die weissen Blutkörperchen in untersuchten Beziehungen mit den roten übereinstimmende Resultate ergaben. Mit Kohlensäure behandelt nehmen sie an Volumen zu, während die umgebende Lösung mehr alkalisch wird als vorher [2]). Mit sehr wenig Alkali oder Säure behandelt, nehmen die weissen Blutkörperchen an Volumen ab bzw. zu [3]). In Kochsalzlösungen schwellen oder schrumpfen die Leukozyten je nachdem die Lösung dem Serum hypotonisch oder hypertonisch ist. Mit Lymphdrüsenzellen wurden zum Teil die gleichen Ergebnisse erzielt (VAN DER SCHROEFF).

Ähnlich bezüglich der Volumenveränderungen in hypotonischen und hypertonischen Lösungen verhielten sich die Spermatozoen vom Frosch. Die den Zellen isotonische Konzentration oder diejenige, in welcher die Spermatozoen ihre Beweglichkeit am besten bewahrten, war für NaCl 0,6 % [3]).

Derartige Volumenveränderungen fand HAMBURGER auch mit abgeschabten Epithelzellen vom Darm-, Tracheal-, Blasen- und Ösophagusepithel. Beim Darm- und Trachealepithel soll nur der Kern an den Volumenänderungen teilnehmen und der Zellkörper wäre demnach für Kochsalz durchlässig [4]). Da indessen die Versuchsanordnung keineswegs einwandsfrei war, werden diese Versuche hier nicht weiter berücksichtigt.

Durchlässigkeit tierischer Gewebe.

Die im vorhergehenden besprochenen Zellen waren frei oder aus ihrem Zusammenhange frei gemacht. Es erübrigt noch ganze Organteile, also Zellen

[1]) HAMBURGER: Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden 1902.

[2]) VAN DER SCHROEFF: Die Permeabilität der weissen Blutkörperchen für die Anionen von Natronsalzen, Bern 1901; auch in Arch. (Anat. u.) Physiol. 1902; HAMBURGER, VIRCHOWS Arch. **156**, 329 (1899).

[3]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1898, 317.

[4]) Osm. Druck und Ionenlehre III. 7.

in ihrem Zusammenhange mit anderen Bestandteilen der Gewebe in osmotischer Beziehung zu berücksichtigen, insofern dies möglich ist.

Verschiedene Forscher haben lospräparierte Froschmuskeln in verschiedenen Lösungen untersucht. NASSE suchte die Konzentrationen verschiedener Salze auf, in welchen Froschmuskeln ihre Reizbarkeit am längsten bewahrten. Dabei erwies es sich, dass die günstigsten Konzentrationen für einige Salze etwa die gleiche Molekülzahl enthielten, wie aus folgender Zusammenstellung zu ersehen ist[1]).

Untersuchte Salze:	Gr. Mol. pro Liter:
NaCl	0,103
KCl	0,093
NaBr	0,116
NaJ	0,116
$NaNO_3$	0,117
$NaO \cdot CO \cdot CH_3$	0,116.

Der Prozentgehalt der NaCl-Lösung ist 0,6, und diese Lösung ist folglich für den Froschorganismus die „physiologische Kochsalzlösung". In einer solchen Lösung hält sich auch das Gewicht des Froschmuskels unverändert. Der nächste Fortschritt in bezug auf die Muskeln wurde von OVERTON erbracht[2]). Derselbe hob zunächst hervor, dass man beim Prüfen der Gewichtsänderungen von Muskeln in einer Lösung darauf achten muss, dass der schliessliche Endzustand erreicht wird, und dass dabei die Erregbarkeit erhalten bleibt. Beim Absterben des Muskels werden nämlich die Durchlässigkeitsverhältnisse gänzlich verändert. In OVERTONS Versuchen wurden die Muskeln zunächst in einer 0,6—0,7 % NaCl-Lösung oder in einer Lösung, die wie folgt zusammengesetzt war: 0,6 % NaCl + 0,02 % KCl + 0,02 % $CaCl_2$ bis zum Eintreten konstanten Gewichtes aufbewahrt. Darauf wurden die Muskeln in eine Lösung von dem gleichen oder etwas höheren osmotischen Drucke gebracht, welche Lösung durch Auflösen einer geeigneten Menge der auf ihr Eindringungsvermögen zu prüfenden Verbindung in einer der genannten Salzlösungen (eventuell mit Wasser verdünnt) bereitet war. Wenn der Muskel in der Lösung an Gewicht zunahm, war die Substanz aufgenommen worden. Blieb das Gewicht unverändert, waren keine nennenswerte Mengen davon eingetreten.

In der Weise wurde ermittelt, dass die Durchlässigkeitsverhältnisse der intakten Muskelfasern, die für eine grosse Anzahl organischer und anorganischer Verbindungen untersucht wurden, etwa dieselben sind wie die vorher für Pflanzenzellen gefundenen, welche in diesem Kapitel bereits erwähnt wurden.

DEMOOR, PEISSER, BREUER, HENDRIX und RENAULD haben mit überlebenden Organen (Leber, Lunge, Nieren) Durchströmungsversuche angestellt in der Weise, dass verschieden konzentrierte Salzlösungen durch das Gefässsystem geleitet wurden. Die dabei stattgefundenen Volumenänderungen der Organe

[1]) PFLÜGERS Arch. **2**, 114 (1869).

[2]) PFLÜGERS Arch. **92**, 115 (1902); **105**, 176 (1904).

wurden an einer Art von Pletysmograph registriert[1]). Es ergab sich, dass das Volumen der Leber beim Durchleiten einer Kochsalzlösung von 0,9—1,1 % unverändert bleibt. Dasselbe ist der Fall mit der Lunge. Bei Zuleitung hypotonischer Lösungen schwellen diese Organe, mit hypertonischen schrumpfen sie. Gleichzeitig nimmt bei unverändertem Druck die Durchströmungsgeschwindigkeit für die hypotonischen Lösungen infolge passiver Verengerung der Kapillären ab, für hypertonische Lösungen infolge von Erweiterung zu. Für die Nieren wurden kompliziertere Verhältnisse gefunden, auf die hier nicht eingegangen werden soll.

Osmotischer Druck des Blutes.

Die Durchströmungsversuche mit Leber und Lungen sowie auch manche vorher erwähnten Versuche mit animalen Zellen zeigen, dass die Gewebe für einen gewissen osmotischen Druck der Aussenflüssigkeit eingerichtet sind, mindestens insofern, als dieser Druck durch solche Stoffe bedingt ist, welche nicht oder nur in geringen Mengen in die Zellen eingelassen werden. Dieser Druck ist der des Blutes. Als Mass des osmotischen Druckes des Blutes wird allgemein die Gefrierpunktserniedrigung angegeben. Gewöhnlich bestimmt man den Gefrierpunkt des Serums; in Ermangelung an Serum kann man auch die Bestimmung an dem defibrinierten Blute vornehmen. Die Gegenwart der Blutkörperchen beeinflusst den Gefrierpunkt nicht merkbar. Dass die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes als Mass des osmotischen Druckes der Gewebe angewandt werden kann, beruht auf der Tatsache, dass der osmotische Druck des Serums oder Blutes nur durch solche Stoffe bedingt ist, welche nicht oder nur in geringen Mengen von den Zellen aufgenommen werden, oder zum mindesten, dass andere Stoffe normalerweise in so geringen Mengen vorkommen, dass dieselben vernachlässigt werden können. Dass dem so ist, geht bereits aus den Untersuchungen von HEDIN über das Volumen der Blutkörperchen hervor, wenn dieselben in Plasma und in Salzlösung aufgeschwemmt sind[2]). Es wurde gefunden, dass diejenige Kochsalzlösung, welche beim Zentrifugieren dasselbe Blutkörperchenvolumen wie das entsprechende Plasma ergab, auch den gleichen Gefrierpunkt wie das Plasma besass. Wie wir weiter unten finden werden, sind die Eiweisskörper des Serums für die Gefrierpunktserniedrigung desselben ohne Belang, und letztere wird folglich nur durch die aufgelösten Kristalloide bedingt. Da diese hauptsächlich von den aufgelösten Salzen gebildet werden, sind die Salze zum grössten Teil für die Erniedrigung des Gefrierpunktes verantwortlich. Der Gehalt des Serums an Salzen dürfte wohl nach den Bestimmungen von SCHMIDT für Menschenserum[3]) sowie von ABDERHALDEN

[1]) Bull. acad. roy. de Méd. de Belgique, Nov. 1904; Mémoire acad. roy. de Belg. [2] 1907, 2, 112.

[2]) Scand. Arch. Physiol. 5, 377 (1895).

[3]) Zit. nach HAMMARSTENS Lehrb. physiol. Chem., 8. Aufl., S. 253.

für Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze[1]) rund 0,75 % betragen, von welcher Ziffer mehr als drei Viertel auf NaCl kommt. Aus Untersuchungen von BUGARSKY und TANGL berechnet sich, dass etwa ein Zehntel des osmotischen Druckes auf kristalloide Nichtelektrolyte kommt. Die gegen das Blutkörperchenvolumen indifferente Kochsalzlösung enthält rund 0,9 % Salz.

Die Gefrierpunktserniedrigung, welche man für das Blutserum gewöhnlich angegeben findet, ist $\Delta = 0^{\circ},560$. In der Tat schwankt wohl der normale Wert um diese Ziffer. Da nach dem S. 9 angeführten ein Mol (eine Lösung, die ein Grammolekül pro Liter enthält) eines nicht dissoziierten Stoffes $\Delta = 1^{\circ},86$ entspricht, so berechnet sich also die sogenannte molekulare Konzentration des Blutes oder Serums zu $\frac{0,560}{1,86} = 0,3$ Mole oder 0,3 Grammoleküle pro Liter Serum. Wenn es sich also darum handelte, eine Lösung herzustellen, welche „physiologisch" ist, d. h. denselben osmotischen Druck wie das Blut besitzt und zugleich das Volumen der Blutkörperchen nicht beeinflusst, so ist zunächst zu beachten, dass es sich nur um solche Stoffe handeln kann, welche nicht oder nur in beschränktem Grade von den Blutkörperchen aufgenommen werden, z. B. Neutralsalze der fixen Alkalien, Zuckerarten, mehrwertige Alkohole (z. B. Mannit) und neutrale Aminosäuren. Alle anderen Stoffe verhalten sich in Lösungen dem reinen Wasser ähnlich. Haben wir also von einem nicht dissoziierten Stoffe z. B. Traubenzucker eine dem Blute isotonische Lösung herzustellen, so erinnern wir uns zunächst, dass das Molekulargewicht dieses Stoffes in wasserfreier Form = 180 ist. Die dem Blute isotonische Lösung soll 0,3 Mole enthalten oder $0,3 \times 180$ g = 54 g pro Liter Lösung. Folglich wird 54 g wasserfreier Traubenzucker abgewogen, in Wasser aufgelöst und die Lösung auf 1 Liter aufgefüllt; die Lösung wird folglich etwa 5,4-prozentig. In der gleichen Weise findet man, dass die dem Blute isotonische Rohrzuckerlösung $0,3 \times 342 = 102,6$ g pro Liter enthalten muss (10,27 %), da das Molekulargewicht des Rohrzuckers 342 ausmacht. Handelt es sich dagegen um ein Salz, so muss die Dissoziation mit in Rechnung genommen werden, da in diesem Falle nicht die Moleküle, sondern die Anzahl der Moleküle + Ionen für den osmotischen Druck bestimmend sind. Da diese Zahl im Verhältnis $[1 + (n - 1)\alpha] : 1$ grösser ist als die Molekülzahl einer nicht dissoziierten Substanz (S. 13), so wird also die molekulare Konzentration der dem Blute isotonischen Lösung im Verhältnis $1 : [1 + (n - 1)\alpha]$ geringer als die eines nicht dissoziierten Stoffes. Wir haben also folgenden Ausdruck zu berechnen

$$\frac{0,3}{1 + (n - 1)\alpha},$$

was leicht geschieht, wenn nur α und n bekannt sind. Für Kochsalz und andere neutrale Alkalisalze mit einwertigen Anionen und Kationen können wir leicht durch die Überlegung zum Ziele kommen, dass diese Salze bei der frag-

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **25**, 106 (1898).

lichen Konzentration so gut wie vollkommen dissoziiert sind, d. h. die Zahl der Moleküle + Ionen ist etwa doppelt so gross wie die Zahl der Moleküle für einen nicht dissoziierten Stoff. Die molekulare Konzentration der dem Blute isotonischen Lösung wird folglich etwas mehr als $\frac{0,3}{2}$ oder 0,15 Grammoleküle pro Liter. Und in der Tat entspricht eine molekulare Konzentration von 0,155 Mole einer Gewichtskonzentration von $0,155 \times 58,5 = 9,07$ g pro Liter oder rund 0,9 Prozent. Für die Alkalisulfate berechnet sich aus der Formel

$$\frac{0,3}{1 + (n - 1)\alpha}$$

eine molekulare Konzentration von 0,123 Mole, was z. B. für K_2SO_4 einer prozentischen Konzentration von 2,14 entspricht.

Der osmotische Druck des Blutes ist bei demselben Individuum geringen täglichen Schwankungen unterworfen, welche durch Zufuhr einerseits von Salzen, oder unter der Verarbeitung der Nahrung entstandenen Stoffen, andererseits von Wasser wohl erklärt werden können. Solche Schwankungen können auch auf experimentellem Wege dadurch herbeigeführt werden, dass hypotonische oder hypertonische Salzlösungen in das Blut eingeführt werden. In allen solchen Fällen kehrt aber der osmotische Druck zu einer gegebenen Norm zurück, und überhaupt lässt sich sagen, dass bei Säugetieren der osmotische Druck normalerweise nur innerhalb sehr enger Grenzen variiert. Der Organismus verfügt folglich über Mittel, mit deren Hilfe der osmotische Druck reguliert werden kann. Hierbei hat es sich herausgestellt, dass der Organismus rascher zur Norm zurückkehrt nach Injektion einer hypotonischen Lösung als nach der Einspritzung einer hypertonischen. Mit anderen Worten: Wasser verschwindet rascher aus dem Blute, als die ihm zugeführten Salze[1]). Nach BOTTAZZI liegt dies daran, dass die Zellen (Blutkörperchen und andere Zellen) sofort das Wasser aufnehmen aber nicht die Salze[2]). Die darauf folgende definitive Regulierung geschieht durch Drüsen, die je nach der Zufuhr Wasser oder Salze in grösseren Mengen als gewöhnlich absondern. Zu diesen regulierenden Drüsen gehören in erster Linie die Nieren und die Schweissdrüsen, von welchen erstere normalerweise ein Sekret liefern, das einen grösseren osmotischen Druck als das Blut besitzt, letztere ein Sekret, das um ein Bedeutendes ärmer ist an Salzen als das Blut.

Die Grenzen, innerhalb welcher die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes bei gesunden Menschen schwankt, sind nach den Erfahrungen KORÁNYIS und seiner Schüler 0°,55—0°,58. Doch findet man in der Literatur verschiedene Ziffern, welche auch ausserhalb dieser Grenzen liegen (KORÁNYI). Bei Krankheiten soll die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes abnorme Werte aufweisen können. KORÁNYI gibt an, dass Δ bei Herzkranken von den physiologischen

[1]) STRAUSS: Zeitschr. diät. u. physik. Therapie 8, 7 (1903).

[2]) KORÁNYI und RICHTER: Physik. Chem. u. Medizin, Leipzig 1908, I, 475.

Werten bedeutend abweichen kann, ferner, dass die beobachteten Abweichungen Kompensationsstörungen begleiten und dem Sinne nach einer Zunahme der molekularen Konzentration des Blutes entsprechen[1]). In solchen Fällen soll Δ auf $0^{\circ},68-0^{\circ},75$ ja bis $1^{\circ},01$ steigen können. Diese Verhältnisse setzt KORÁNYI mit gesteigertem Kohlensäuregehalt des Blutes in Zusammenhang, wobei nach HAMBURGER die festen Stoffe des Serums zunehmen sollen (S. 36).

Bei Säugetieren haben BUGARSKY und TANGL folgende Schwankungen der molekularen Konzentration des Blutserums gefunden[2]):

Pferd	zwischen	0,285	und	0,317	Mol. + Ionen pro Liter
Rind	„	0,303	„	0,342	„
Schaf	„	0,328	„	0,342	„
Schwein	„	0,313	„	0,360	„
Hund	„	0,297	„	0,354	„
Katze	„	0,325	„	0,357	„

Die oben aus dem Gefrierpunkte berechnete molekulare Konzentration des Menschenserums war 0,3.

Osmotischer Druck tierischer Sekrete.

Über die Bedeutung gewisser Sekrete für das Konstanthalten des osmotischen Druckes des Organismus war bereits die Rede. In bezug auf die osmotische Spannung verschiedener Sekrete entnehmen wir einer Zusammenstellung von BOTTAZZI folgendes[3]): Dem Blute etwa isotonisch sind Galle (untersuchte Spezies: Mensch, Rind, Schwein), sowie Milch. Da die Milch stets bedeutende Mengen an Milchzucker enthält, ist folglich der Salzgehalt herabgesetzt im Vergleich mit dem des Blutserums. Das Kolostrum soll stets etwas hypertonisch sein. Auch ist der Salzgehalt desselben dem der normalen Milch gegenüber vermehrt. Amniosflüssigkeit ist dem Blute isotonisch (Kuh, Kaninchen, Hündin) oder etwas hypotonisch (Frau, Schaf). Entschieden hypotonisch sind Speichel und Schweiss.

Als Typus einer Sekretionsflüssigkeit. welche einen grösseren osmotischen Druck als das Blut besitzt, gilt der Harn. Nur der Säuglingsharn soll dem Blute hypotonisch sein[4]). Konstant hypertonisch, wenn auch in geringerem Grade, ist der Darmsaft von Hund und Mensch. Die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes bewegt sich innerhalb Grenzen, die etwas verschieden angegeben werden. Diese Grenzen sind nach einer Zusammenstellung von HAMBURGER für Menschen[5]):

[1]) KORÁNYI und RICHTER: Physik. Chem. u. Med. II, S. 51.
[2]) PFLÜGERS Arch. 72, 554 (1898).
[3]) KORÁNYI und RICHTER: Handbuch I, S. 513.
[4]) Ebenda S. 517.
[5]) Osm. Druck und Ionenlehre II, S. 317.

1°,30	bis	2°,20	(KORÁNYI),
1,402	„	2,145	(BUGARSKY),
1,30	„	2,39	(LINDEMANN),
0,8	„	1,93	(ROTH),
1,5	„	2	(ALBARRAN),
0,9	„	2	(H. KÜMMEL).

GÖTHLIN fand bei Menschen auf gemischter Kost 0°,97 bis 1°,88 und bei Hunden auf Fleischdiät 3°,37—3,52 [1]). Hierzu ist zunächst zu bemerken, dass die grösste Zahl der im Harn vorkommenden Moleküle bei Säugetieren vom Harnstoff geliefert wird. Da dieser beim Menschen rund 2 % des Harns ausmacht und das Molekulargewicht 60 ist, so bedingt der Harnstoff allein eine molekulare Konzentration von 0,33 pro Liter. Kochsalz kommt im Menschenharn in einer Menge von rund 1 % vor und bedingt mit einem Molekulargewicht von 58,5 und fast vollständiger Dissoziation eine Konzentration der Moleküle + Ionen von etwa 0,3 pro Liter. Harnstoff und Kochsalz vertreten also zusammen 0,63 Grammoleküle, was einer Gefrierpunktserniedrigung von 1°,17 entspricht. Ausserdem kommen aber auch geringere Mengen von Sulfaten, Phosphaten, anderen Salzen und organischen Stoffen im Harn vor. Aus der Gefrierpunktserniedrigung des Harnes (Δ) bekommt man durch Teilung mit der molekularen Gefrierpunktserniedrigung (1,86) die molekulare Konzentration des Harnes $\frac{\Delta}{1,86}$. GÖTHLIN bezeichnet die Zahl $\frac{\Delta . M}{1,86 . P}$, wo M die Tagesmenge des Harnes und P das Körpergewicht des Individuums bedeutet, als reduzierte molare Absonderung der Nieren. Dieselbe gibt den Bruchteil eines Moles an, welcher pro 1 kg Körpergewicht und 24 St. in gelöster Form durch den Harn ausgeschieden wird [1]). Für diese Zahl fand GÖTHLIN bei gemischter Kost Werte, welche für Menschen zwischen 9 und 26 Millimol schwankten; bei vegetabilischer Kost schwankte die Zahl zwischen 9 und 11 Millimol. Für Hunde, die auf reine Fleischdiät gesetzt waren, wurde die Zahl 60 erhalten, was offenbar mit der Bildung von grossen Mengen Harnstoff zusammenhängt.

Viele Forscher sind bemüht gewesen, aus der molekularen Konzentration des Harnes allein oder aus dem Verhältnis zwischen dieser und dem molekularen NaCl-Gehalt des Harnes unter Berücksichtigung dessen Menge für die Diagnostik von Herz- und Nierenkrankheiten anwendbare Schlüsse zu ziehen. So gibt KORÁNYI an, dass bei mangelnder Kompensation von Klappenfehlern die regulierende Wirksamkeit der Nieren auf die molekulare Konzentration des Blutes gestört sein soll, indem einerseits das eingenommene Wasser langsamer ausgeschieden wird als sonst [2]), anderseits auch die Ausscheidung von Kochsalz verlangsamt ist [3]). Bei Nierenkranken soll die Akkommodationsbreite der

[1]) Skand. Arch. Physiol. **25** (1911).

[2]) KÖVESI und RÓTH-SCHULTZ: Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 321.

[3]) LOEPER: Mécanism régul. d. l. composition du sang, Paris 1903.

Nieren bei ihrer regulatorischen Wirksamkeit herabgesetzt sein. Mit Akkommodationsbreite wird die Differenz zwischen der maximalen und minimalen Gefrierpunktserniedrigung des Harnes gemeint. Ist das Ausscheidungsvermögen für Wasser herabgesetzt, rückt die untere Grenze der Akkomodationsbreite hinauf, ist die Fähigkeit der Nieren feste Stoffe (Chlornatrium) abzusondern vermindert, rückt die obere Grenze herunter. Folgende Zahlen beleuchten das eben Gesagte[1]):

	Maximale Gefr.-Ern.	Minimale Gefr.-Ern.
Nierengesunde Menschen	etwa 3°,5	0°,08
Nephr. interst. chron.	0°,63—2°	0°,12—0°,38
Nephr. par. chron.	0°,68—1°,11	0°,36—0°,47
Nephr. par. subac.	0°,75—1°,27	0°,53—0°,83.

Aus dem bereits Gesagten geht hervor, dass die Zellen das Vermögen besitzen auf Änderungen des Wasseranziehungsvermögens der Aussenflüssigkeit durch Änderungen ihres Volumens unter Aufnahme oder Abgabe von Wasser zu antworten. Folglich können die Zellen der höheren Organismen sich derart einrichten, dass dieselben mindestens innerhalb gewisser Grenzen mit dem Blute oder Gewebeflüssigkeiten in osmotischem Gleichgewichte sich befinden; das Wasseranziehungsvermögen des Zelleninhaltes und das der Aussenflüssigkeit halten folglich einander im Gleichgewicht, wobei wahrscheinlich innerhalb der Zellen etwa vorhandener mechanischer Widerstand gegen Änderungen des Zellenvolumens in der einen oder anderen Richtung tätig sein kann. Es ist auch hervorgehoben worden, dass eine solche Regulierung des osmotischen Druckes innerhalb der Zellen nur solchen Stoffen gegenüber geschehen kann, welche von den Zellen nicht aufgenommen oder abgegeben werden. Diejenigen Stoffe, welche in die Zellen eindringen und dieselben verlassen können, erzeugen offenbar keine Verschiedenheit des osmotischen Druckes innerhalb und ausserhalb der Zellen und folglich auch keine Volumenänderungen. Wird eine Zelle von einer Lösung umgeben, welche beiderlei Stoffe (eindringende und nicht eindringende) enthält, so wird das Volumen der Zelle nur den letzteren gegenüber reguliert. Der durch nicht eindringende Stoffe erzeugte osmotische Druck wird aus diesem Grunde e f f e k t i v genannt. Diese Stoffe, welche in genügender Konzentration den Gewebezellen Wasser entziehen, decken sich praktisch mit den sog. L y m p h a g o g a z w e i t e r O r d n u n g von HEIDENHAIN. Auch wirken diese nach HEIDENHAIN dadurch, dass sie nach Einspritzung in das Blut den Körperzellen Wasser entziehen, wodurch eine Vermehrung der Lymphe erfolgt, welche reicher an Wasser wird als die normale[2]). Der osmotische Druck der normalen Lymphe ist nach Untersuchungen von HAMBURGER[3]) und von LEATHES[4]) etwas höher als der des Blutes, was wohl an der Aufnahme seitens

[1]) KORÁNYI und RICHTER: Handbuch II, S. 136.

[2]) PFLÜGERS Arch. **49**, 209 (1891); **56**, 632 (1894).

[3]) Osm. Druck und Ionenlehre II, S. 50.

[4]) Journ. of Physiol. **19**, 1 (1895).

der Lymphe von Stoffwechselprodukten niedrigen Molekulargewichtes liegen dürfte. Inwieweit solche Produkte auf die Zellen wasserentziehend und demnach lymphtreibend wirken können, ist noch unklar. Indessen gibt es auch andere lymphtreibende Mittel meistens von nicht bekanntem chemischen Bau, nämlich HEIDENHAINs sog. Lymphagoga erster Ordnung, z. B. Extrakte von Krebsmuskeln, Blutegeln und verschiedenen animalen Organen, ferner Pepton und Hühnereiweiss. Nach der allgemeinen Ansicht liegt der vermehrte Lymphfluss nach der Einführung solcher Stoffe an einer Vermehrung der Drüsenlymphe, besonders der der Leber. Dies soll nach HEIDENHAIN und nach HAMBURGER an einer sekretorischen Tätigkeit der Kapillarendothelzellen liegen, nach STARLING [1]) und nach COHNSTEIN [2]) beruht der vermehrte Lymphfluss auf einer vermehrten Durchlässigkeit der Gefässwände. L. ASHER stellt den Lymphfluss mit einer gesteigerten Tätigkeit der Drüsen in Zusammenhang [3]), und für eine solche Ansicht spricht besonders die Tatsache, dass die Lymphagoga erster Ordnung auch die Sekretion der Drüsen anregen. Auf dem gegenwärtigen Standpunkt der Frage nach der Lymphbildung lässt sich aber nicht entscheiden, ob die Wirkung der Lymphagoga erster Ordnung durch irgendwelche physikalisch-chemische Vorgänge zustande kommt oder ob hierbei besondere, nicht näher definierbare sog. sekretorische Kräfte mitwirken.

Durchlässigkeit tierischer Membranen.

Es liegt auf der Hand, dass animale Membranen in bezug auf ihre Permeabilität besonders dann leicht zu prüfen sind, wenn man die auf beiden Seiten der Membran befindlichen Flüssigkeiten zu analysieren imstande ist. Anderseits lässt sich im voraus erwarten, dass die Durchlässigkeit einer Membran von derjenigen der Zellen, aus welchen dieselbe aufgebaut ist, verschieden sein kann, da die Membran ausser den Zellen noch Interzellularsubstanzen, vielleicht auch Interzellularlücken und Bindegewebe je nach dem verschiedenen Zusammenhang der Zellen enthalten kann. Besonders sind in dieser Beziehung die in Wasser lebenden Tiere von Interesse, weil das Verhalten der Leibesflüssigkeiten zu dem umgebenden Medium einen Inblick gewährt in die Durchlässigkeitsverhältnisse der die beiden Flüssigkeiten trennenden Membranen. Es hat sich herausgestellt, dass die fraglichen Tiere in zwei Klassen eingeteilt werden können, je nachdem die Körperflüssigkeiten mit der Aussenflüssigkeit in osmotischem Gleichgewicht sich befindet oder nicht [4]).

[1]) Journ. of Physiol. **14**, 139 (1893); **16**, 224 (1894).

[2]) PFLÜGERS Arch. **63**, 587 (1896).

[3]) Bioch. Zentralblatt **4**, 1, 45.

[4]) Die umfangreiche Literatur findet man zum Teil wie folgt: BOTTAZZI: Arch. Fisiol. **3**, 3, 416 (1906); **4**, 495 (1907); **5**, 243, 547 (1908); FRÉDÉRICQ: Bull. acad. roy de Belgique 8, 428 (1901); Arch. Zool. exp. **3**, 34 (1885); Arch. de Biol. **20**, 709 (1904); RODIER: Travaux Labor. Stat. Zool. d'Arachon 1899, S. 103; GARREY: Biol. Bull. **8**, 257 (1905); QUINTON: Compt. rend. soc. biol. **51**, 197 (1899); Compt. Rend. **131**, 952 (1900).

Zu der Klasse, welche den gleichen osmotischen Druck wie die Umgebung besitzen, gehören die niedrigsten Meertiere in der Reihe hinauf bis zu den Knochenfischen (also die Knorpelfische einbegriffen). Und da der Salzgehalt des Meerwassers an verschiedenen Stellen nicht unbeträchtlich schwankt, so folgt auch, dass die Leibesflüssigkeit dieser Tiere je nach dem Meere, wo sie leben, einen verschiedenen osmotischen Druck besitzen kann. Wenn sie aus einer Lösung von gegebener Konzentration in eine andere von verschiedener Konzentration versetzt werden, können sie sich auch der letzteren anpassen, wenn nur der Übergang allmählich stattfindet. Nach FRÉDÉRICQ wird folgende Tabelle angeführt[1]):

	Gefrierpunktserniedrigung:	
	Körperflüssigkeit	Meerwasser
Sipunculus nudus	2,48	2,49
Asterias glacialis	2,68	2,65
Holothuria tubulosa	2,61	2,65
	Blut	
Aplysia depilans	2,68	2,65
Octopus vulgaris	1,60	1,60
Palinurus vulgaris	2,80	2,98
Maja squinado	2,88	2,98
	2,90	2,96
Maja verucosa	2,94	2,98
	1,40	1,38

Bei den Knorpelfischen (Selachiern) hat es sich herausgestellt, dass der osmotische Druck wohl derselbe ist wie der der Umgebung, aber trotzdem ist der Druck des Blutes durch andere Stoffe bedingt als der des Meerwassers. Der Gehalt des Blutes an Salzen ist, wie sowohl die chemische Analyse (FRÉDÉRICQ) wie das elektrische Leitvermögen (BOTTAZZI) beweisen, geringer als der der inneren Flüssigkeiten der niedrigeren Tiere, welche in dem gleichen Medium leben. Das osmotische Gleichgewicht mit der äusseren Flüssigkeit wird in der Hauptsache durch das Vorkommen im Blute von Harnstoff erreicht[2]). Derselbe kann sogar 2,6 % betragen. Ein Abfallprodukt des Stoffwechsels dient also in diesem Falle als Regulator des osmotischen Druckes. Über die Bedeutung des Harnstoffes für den Organismus der Selachier siehe auch BAGLIONI[3]).

Bei den niedrigsten Organismen des Meeres, welche wie gesagt den gleichen osmotischen Druck wie das Meerwasser zeigen, scheint die Körperoberfläche für Salze nicht durchlässig zu sein, da gewisse Crustaceen und Echinodermen je nach der Konzentration des Meerwassers ihr Volumen ändern[4]). Dieser Ver-

---

[1]) Arch. de Biol. **20**, 709 (1904).

[2]) v. SCHRÖDER: Zeitschr. physiol. Chem. **14**, 576 (1890).

[3]) Zentralbl. Physiol. **19**, 389 (1905).

[4]) QUINTON: Compt. Rend. **131**, 952 (1900); HENRI und LALOU, ebenda **137**, 721 (1903).

such deutet zugleich darauf hin, dass die fraglichen Organismen reines Wasser durchlassen. Bei den Selachiern ist offenbar die Körperhülle sowohl für Salze wie für Harnstoff undurchlässig, da sonst Salze eintreten und Harnstoff austreten würde.

Es gibt, wie bereits angedeutet, Wassertiere, deren Blut einen osmotischen Druck besitzt, der von dem der Umgebung vollkommen verschieden ist. Zu diesen Tieren gehören die Teleostier (wenn auch in beschränktem Grade), Amphibien, gewisse Reptilien und die im Wasser lebenden Säugetiere. Hierher gehören auch die in süssem Wasser lebenden wirbellosen Tiere, z. B. der Flusskrebs. Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes dieser Tiere ist beim Aufenthalt im Meere niedriger als die der Umgebung und für Süsswassertiere höher als die des umgebenden Mediums. Folgende Tabelle ergibt einige Werte für die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes (Frédéricq)[1]:

Wirbellose:	Astacus fluviatilis	$\Delta = 0^0{,}80$,
Teleostier:	Anguilla vulgaris	0,58—0,69
	Esox lucius	0,512
Amphibien:	Rana esculenta	0,465
Reptilien:	Emys europaea	0,474.

Δ kann für Süsswasser auf $0^0{,}02$—$0^0{,}06$ geschätzt werden.

Bei den Teleostiern soll nach einigen Forschern ein gewisses Vermögen vorhanden sein in bezug auf den Salzgehalt des Blutes nach der Umgebung sich einzurichten. So soll nach Quinton der Aal beim Aufenthalt in süssem Wasser und im Meerwasser für Δ die Ziffer $0^0{,}66$ bzw. $0^0{,}92$ ergeben[2]. Ähnliche Schwankungen sind von W. J. Dakin für Pleuronectes platessa je nach dem Salzgehalt des Meerwassers an verschiedenen Fundorten beobachtet worden[3]. Für Süsswasserfischen hat Dekhuyzen als Medium für 3 Arten $\Delta = 0^0{,}521$ gefunden und für Meerwasserfischen als Mittelzahl für 38 Arten $\Delta = 0^0{,}724$ gefunden[4]. Nach L. Backman besitzen sowohl gewisse Wasserkäfer wie auch Amphibien ein gewisses Vermögen den osmotischen Druck innerhalb des Körpers nach dem der Umgebung einzurichten[5]. Ferner fanden Backman und Runnström, dass die osmotische Spannung des Froscheies, die etwa der des Froschserums gleichkommt, bei der Befruchtung bis auf $^1/_{10}$ von der des Serums erniedrigt wird, so dass dieselbe der osmotischen Spannung des umgebenden Wassers gleich ist. Während der Entwickelung des Embryos steigt aber der Druck allmählich, so dass derselbe nach 20—25 Tage den Wert des erwachsenen Tieres erreicht[6].

Wie soll man nun den osmoregulatorischen Apparat bei solchen Tieren

[1]) Arch. de Biol. **20**, 709 (1904).
[2]) Compt. rend. Soc. biol. **57**, 470 (1904).
[3]) Bioch. Journ. **3**, 21 (1908).
[4]) Arch. néerl. **10**, 121 (1905).
[5]) Zentralbl. Physiol. **25** (1911); Pflügers Arch. **148** (1912).
[6]) Upsala läkaref. förh. **16**, 350 (1911).

sich denken, die imstande sind, den osmotischen Druck des Blutes von dem der Umgebung mehr oder weniger unabhängig zu halten? Offenbar müssen die Membranen, welche das Blut von der Umgebung trennen, für die meisten in dem Blute sowie in der Umgebung aufgelösten Stoffe undurchlässig oder nur sehr schwer durchlässig sein. Sonst würde keine Differenz des osmotischen Druckes existieren. Dann kommt aber die Frage, ob die Membranen das reine Wasser durchlassen. Diese Frage ist in verschiedener Weise beantwortet worden. Einerseits vertritt BOTTAZZI die Ansicht, dass die Membranen (z. B. die Kiemenmembranen bei den Fischen) auch für Wasser undurchlässig sein müssen, weil sonst die im Süsswasser lebenden Fische aufquellen und die im Meerwasser lebenden schrumpfen müssten [1]. Anderseits hat aber OVERTON bei Fröschen eine wie es scheint unzweifelhafte Durchlässigkeit der Haut für Wasser dargetan [2]. Wird ein solches Tier bis zu den Vorderbeinen in eine Salzlösung getaucht, deren osmotischer Druck grösser ist als der des Froschblutes, etwa eine 0,8—1,2 % Lösung von NaCl, so nimmt das Gewicht des Frosches ab und zwar um so mehr je konzentrierter die Lösung war. In sehr schwachen Salzlösungen sowie in reinem Wasser nehmen dagegen die Frösche in der gleichen Weise behandelt, Wasser auf und schwellen, wenn die Kloake nach künstlicher Entleerung der Harnblase verschlossen wurde. Unter gewöhnlichen Verhältnissen findet keine Wasseransammlung innerhalb des Körpers statt, weil das aufgenommene Wasser durch den Harn ausgeschieden wird. Auch in diesen Fällen scheinen also die Nieren diejenigen Organe zu sein, welche den osmotischen Druck innerhalb des Körpers regulieren.

Ausser durch die äussere Haut bei den Wassertieren stehen die Tiere auch durch den Darm mit einer äusseren, mehr oder weniger flüssigen Medium, dem Darminhalt, in Berührung. Für den Austausch von Bestandteilen zwischen dem Darminhalt und das Blut oder die Körperflüssigkeit bei niederen Tieren ist die Frage nach der Durchlässigkeit der Darmwand von erheblichem Interesse. Anderseits steht diese Frage mit der Lehre von der Resorption in sehr nahem Zusammenhang. Trotz der vielen Mühe, welche auf das Studium dieses Prozesses niedergelegt worden ist, wissen wir sehr wenig vom Mechanismus desselben. Ziemlich allgemein gibt man wohl nunmehr zu, dass Diffusions- und Filtrationsströme, d. h. Prozesse, welche durch Differenzen des osmotischen oder des hydrostatischen Druckes zustande kommen, für die Erklärung nicht genügen. Aus Untersuchungen von COHNHEIM [3]) und von REID [4]) ist nämlich zu ersehen, dass ganz unabhängig von solchen Differenzen zu beiden Seiten der Darmhaut eine Strömung von Flüssigkeit in der Richtung vom Darmlumen ins Blut vor sich geht. Diese Strömung hört mit dem Absterben des Darmes

[1]) KORÁNYI und RICHTER: Handbuch I, S. 495.

[2]) Verh. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg **36**, 277 (1904); auch in NAGELS Handbuch d. Physiol. d. Menschen. 1907, II, S. 846.

[3]) Zeitschr. Biol. **38**, 419 (1899); **39**, 167 (1900); Zeitschr. physiol. Chem. **33**, 9 (1901).

[4]) Journ. Physiol. **26** 436 (1901).

allmählich auf und in der Gegenwart von Chloroform oder Fluornatrium kommt sie nicht zustande. Da diese Strömung auch ohne das Vorhandensein von Darmzotten (z. B. bei Holothurien) auftritt, kann sie nicht an irgendwelcher von diesen ausgehender Wirksamkeit liegen. Wahrscheinlich geht dieselbe in irgendwelcher Weise von den Epithelzellen aus und hört mit dem Leben dieser Zellen auf. Nach COHNHEIM betrifft die Strömung nicht nur das Wasser, sondern auch in demselben aufgelöste Stoffe.

Nun nimmt COHNHEIM ferner an, dass der lebende Darm auch gelöste Stoffe nur in der Richtung vom Darmlumen in das Blut durchlässt. Hier würde also eine einseitige Durchlässigkeit vorhanden sein [1]). Andere Forscher z. B. HÖBER nehmen an, dass der Darm für gelöste Stoffe in beiden Richtungen durchlässig ist und glaubt die experimentellen Ergebnisse durch die oben erwähnte Strömung vom Darmlumen ins Blut erklären zu können unter der weiteren Annahme, dass diese je nach den Konzentrationsverhältnissen durch Diffusionsströme verstärkt oder geschwächt wird [2]). Infolge der genannten Strömung vom Lumen ins Blut kann z. B. NaCl dem Konzentrationsgefälle entgegen zur Resorption gelangen, aber die Resorption geht rascher mit dem Konzentrationsgefälle. Eine sehr konzentrierte Lösung kann der genannten Strömung entgegen zu Anfang eine Flüssigkeitsansammlung im Darme erzeugen.

Die Durchlässigkeitsverhältnisse der Darmwand sind also ganz verschieden, je nach dem man mit lebendem oder totem Material arbeitet. Im ersten Falle findet die erwähnte Strömung von Epithelseite zum Blut statt mit oder ohne gleichzeitigen Diffusionsprozessen. Im letzteren sind nur Diffusionsprozesse zu beobachten.

Aus dem Vorangehenden ist zu ersehen, dass die Gegenwart von Salzen und in osmotischer Hinsicht damit analog wirkenden Stoffen im Organismus dazu beiträgt, die Zellen in einem gewissen Tonus zu erhalten. Bei den höheren Organismen hält sich deshalb die Menge dieser osmotisch wirkenden Substanzen konstant, und der regulatorische Apparat, der hierfür sorgt, sind die Nieren und meistens auch die Schweissdrüsen. Bei den Selachiern lassen die Nieren so viel Harnstoff im Körper zurück, dass der osmotische Druck des Blutes dem des Aussenmediums gleichkommt. Bei den Fröschen wird das durch die Haut eingesaugte Wasser durch die Nieren wieder ausgeschieden.

Der Mechanismus des regulatorischen Prozesses in den Nieren ist aber sehr unklar. Dasselbe gilt auch von der Wirksamkeit anderer Drüsen. Oft sagt man, dass die Sekretion durch eine „spezifische" Wirksamkeit der Epithelzellen zustande kommt. Da aber diese Wirksamkeit der Zellen keineswegs als ein Filtrations- oder Diffusionsprozess betrachtet werden kann, und da überhaupt die physikalische Chemie keine genügende Erklärung der Drüsensekretion zu liefern imstande ist, so soll die Wirksamkeit der Drüsen hier nicht weiter berücksichtigt werden.

---

[1]) Zeitschr. Biol. **36**, 129 (1898), **37**, 433 (1899).

[2]) KORÁNYI und RICHTER, Handbuch I, 294.

Zweites Kapitel.

Kolloide.

Allgemeines.

In dem vorhergehenden Kapitel sind wir von den einfachen Beziehungen ausgegangen, welche zwischen dem gasförmigen und dem gelösten Zustand bestehen und in dem VAN'T HOFFschen Gesetz der Lösungen ihren Ausdruck finden; die Bedeutung dieser Beziehungen wurde dann für verschiedene physiologische Fragen hervorgehoben. Es gibt aber manche Stoffe, für deren Lösungen die Gasgesetze nur eine sehr beschränkte Gültigkeit besitzen. Diese sind die Kolloide.

Das Wort Kolloid rührt von GRAHAM her, der unter diesem Namen solche Substanzen zusammenfasste, welche insofern mit dem Leim (Kolla) übereinstimmen, als dieselben nicht kristallisieren und nur in sehr beschränktem Grade diffundieren. Im Gegensatz dazu bezeichnete GRAHAM diejenigen Stoffe, welche kristallisieren und leicht diffundieren als Kristalloide[1]). Das verschiedene Diffusionsvermögen der Kolloide und der Kristalloide wird noch mehr ausgesprochen, wenn man der Diffusion eine Membran in dem Wege setzt. Dieser Prozess wurde von GRAHAM Dialyse genannt. Dabei dringen die Kristalloide durch die Membran, die Kolloide aber nicht. Dieser Prozess ergibt zugleich ein Verfahren, die Kolloide von Kristalloiden zu befreien. Zu den Kolloiden gehören nach GRAHAM lösliche Kieselsäure, sowie analoge Formen von Zinnsäure, Titansäure, Molybdänsäure und Wolframsäure, die Hydrate von Tonerde und analogen Metalloxyden, wenn dieselben in löslicher Form existieren, Ferrozyankupfer und Berlinerblau unter gewissen Bedingungen, ferner Stärke, Dextrin, die Gummiarten, Karamel, Tannin, Albumin, Leim. Gewisse Kolloide zeichnen sich dadurch aus, dass dieselben in stark wasserhaltiger, gallertartiger Form erstarren können. Wird Wasser als Lösungsmittel angewandt, so bezeichnet man mit GRAHAM die gelöste Form als Hydrosol oder einfach Sol und die

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **121**, 1 (1862); Ann. Chim. et Phys. **3**, 127 (1864).

gallertartige als Hydrogel oder einfach Gel. Wenn das Wasser durch Alkohol oder Glyzerin ersetzt wird, spricht man von Alkosol und Alkogel bzw. Glyzerosol und Glyzerogel.

GRAHAMS Unterschied zwischen Kolloiden und Kristalloiden bezog sich auf einen verschiedenen Zustand der Stoffe, wenn dieselben in Lösung vorhanden sind. Später ist in vielen Lehrbüchern der Unterscheidungsbegriff verschoben worden, indem die trennenden Merkmale als für in chemischem Sinne unterscheidbaren Klassen charakteristisch angegeben werden. In diesem letzteren Sinne muss die Einteilung fallen gelassen werden. In chemischem Sinne haben die als Kolloide bezeichneten Stoffe nichts Gemeinsames, was bereits aus der Tatsache hervorgeht, dass so verschiedene Stoffe, wie Metalle und Stärke in kolloider Form erscheinen; anderseits lassen sich aber verschiedene Stoffe in beiden Formen erhalten. So sind die Alkalihalogene, welche in Wasser aufgelöst als Kristalloide sich verhalten, unter anderen Verhältnissen als Kolloide erhalten worden [1]). Die verschiedenen Zustände der gleichen Stoffe kommen in ungleichen Lösungsmitteln zustande. Andere Beispiele desselben Verhaltens ergeben die Seifen und mehrere Farbstoffe, welche in absolutem Alkohol aufgelöst wie Kristalloide sich verhalten, aber in Wasserlösung Kolloide sind (siehe S. 61). Wie wir finden werden, besteht der Unterschied zwischen dem kolloiden und dem kristalloiden Zustande im Grunde darin, dass die Stoffe im letzteren Zustande verhältnismässig kleine Moleküle bilden, während die Kolloide als sehr grosse Moleküle oder wahrscheinlicher als Molekülkomplexe von wechselnder Grösse existieren. Die Kristalloide sind folglich in Lösung feiner verteilt als die Kolloide, deren feinste Partikel, wie wir weiter unten ersehen werden, oft mit physikalischen Hilfsmitteln direkt nachgewiesen werden können, was mit den Molekülen der Kristalloide noch nicht gelungen ist. Deshalb sagt man, dass die Kristalloide homogene Lösungen bilden; die Lösungen der Kolloide sind dagegen heterogen in dem Sinne, dass dieselben zwei oder mehrere räumlich voneinander unterscheidbare Bestandteile oder sog. Phasen enthalten. Der aufgelöste, kleine Partikelchen bildende, kolloide Stoff bildet die sog. disperse Phase, während das Lösungsmittel, welches richtiger als Dispersionsmittel bezeichnet wird, eine andere Phase bildet.

Dass viele für den Biochemiker ausserordentlich wichtigen organischen Substanzen zu den Kolloiden gehören, fand bereits GRAHAM, der als solche u. a. auch Eiweiss und Stärke bezeichnete. Diese sowie andere Kolloide finden sich in der Natur fertig vor. Seit GRAHAM ist unsere Kenntnis von kolloiden Stoffen besonders auf dem anorganischen Gebiete ziemlich viel erweitert worden. Da die anorganischen Kolloide in bezug auf die kolloiden Merkmale besser studiert sind und eindeutigere Ergebnisse als die organischen geliefert haben sowie auch für die Kenntnis der letzteren von sehr grosser Bedeutung sind,

[1]) PAAL, Ber. chem. Ges. **39**, 1436; EPHRAIM, ebenda **39**, 1705; PAAL und KÜHN, ebenda **39**, 2863 (1906); **41**, 51, 58 (1908).

soll hier eine kurze Übersicht ihrer Darstellungsmethoden gegeben werden. Aus derselben ist zugleich in der Hauptsache zu ersehen, welche anorganische Stoffe in kolloider Form erhalten worden sind.

Da die disperse Phase bei den anorganischen Kolloiden von Atom- oder Molekülkomplexen gebildet wird, so kann man mit SVEDBERG[1]) von vorn herein zwei prinzipiell verschiedene Methoden zur Herstellung kolloider Lösungen sich denken: Kondensationsmethoden und Dispersionsmethoden. Die Kondensation unter Bildung von kolloiden Lösungen kommt dadurch zustande, dass in Ionenform befindlichen Elementen die elektrische Ladung entzogen wird. Die dabei gebildeten elektrisch neutralen Atome vereinigen sich darauf zu grösseren Atomkomplexen, welche die disperse Phase einer kolloiden Lösung bilden. Bei den Dispersionsmethoden dagegen geht man von dichteren Formen der Materie aus (feine Pulver, Gele, Schwammbildungen, Metallstücke) und sucht in verschiedener Weise eine feinere Verteilung unter Lockerung des Molekülverbandes herbeizuführen.

Unter den Methoden, die auf Kondensation beruhen, sind zu erwähnen:

1. Reduktionsmethoden, die alle durch Reduktion von Metallsalzlösungen zu kolloiden Lösungen von Metallen, besonders zu solchen der Edelmetalle führen. Als Reduktionsmittel sind zu erwähnen Wasserstoff, Kohlenoxyd, Phosphorwasserstoff, Schwefelwasserstoff, phosphorige Säure, schweflige Säure sowie viele organische Verbindungen wie ätherische Öle, Äthyl- und Methylalkohol, Formaldehyd, Akrolein, Milchzucker, Maltose, Hydrazinhydrat, Hydroxylamin, Phenole.

2. Oxydationsmethoden. Hierher gehört die Oxydation von Schwefelwasserstoff, wobei kolloider Schwefel entsteht:



$$2\,H_2S + O_2 = 2\,H_2O + S_2.$$

3. Hydrolysemethoden. Diese Methoden beruhen auf Hydrolyse von Salzen, vornehmlich der mehrwertigen Metalle oder der mehrwertigen Säuren. Die Salze zerfallen unter Aufnahme von Wasser in Metallhydroxyd und Säure. Durch Dialyse oder in gewissen Fällen durch Verdampfung wird der eine der entstandenen Spaltungsprodukte entfernt und der andere bleibt in kolloider Lösung zurück. In dieser Weise sind die Oxyde bezw. Hydroxyde vom Typus Fe_2O_3 in kolloider Form erhalten worden. Meist ist man von Azetaten oder Nitraten und Chloriden ausgegangen. In entsprechender Weise können gewisse Säuren wie SiO_2 und andere zuerst von GRAHAM hergestellte kolloide Säuren aus den entsprechenden Salzen durch Dialyse erhalten werden. Mit dieser Methode verwandt ist das ursprünglich von GRAHAM angewandte Verfahren die kolloide Metallhydrate herzustellen. GRAHAM versetzte die gefällten Oxydhydrate mit den entsprechenden Chloriden, worauf das ganze dialysiert wurde.

Auf Kondensation beruht auch die Herstellung von kolloiden Metallsulfiden durch Schwefelwasserstoff oder Alkalisulfhydrate. Wenn H_2S in verdünnte Lösungen von As_2O_3, weinsaures Antimonoxyd oder Brechweinstein eingeleitet wird, erhält man die entsprechenden Sulfide als kolloide Lösungen; andere Sulfide, wie CuS werden durch Auswaschen der ausgefällten Verbindungen mit Wasser hergestellt, wobei das Sulfid allmählich als Kolloid gelöst wird. Wird Silberhydrosol mit freien Halogenen behandelt, entstehen Chlor-, Brom- oder Jodsilber in Gestalt milchiger Flüssigkeiten, die gegen Elektrolyte sehr empfindlich sind und deshalb leicht ausgeflockt werden. Dieselben Kolloide können auch durch direkte Umsetzung von Hologenalkalien und Silbernitrat bei Gegenwart von Gelatine oder Eiweiss erhalten werden.

Zu den Dispersionsmethoden gehört vor allem das von BREDIG inaugurierte elektrische Zerstäubungsverfahren[2]). BREDIG stellte kolloide Lösungen von Edelmetallen und

[1]) Die Methoden zur Herstellung von kolloiden Lösungen anorganischer Stoffe. Dresden 1909.

[2]) Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 24.

Kadmium dadurch her, dass er unter reinem Wasser einen Gleichstromlichtbogen zwischen Stäben oder Drähten des zu zerstäubenden Metalles entstehen liess. Dabei wurde die Kathode allmählich zerstäubt. Die Stromstärke war 10—12 Amp. bei einer Spannung von 30—110 Volt. Eine allgemeinere elektrische Dispersionsmethode wurde erst nach der Entdeckung SVEDBERGS der für diese Zwecke überaus günstigen Eigenschaften der oszillatorischen Entladung möglich (1905)[1]. Durch Anwendung von Induktionsströmen ist es SVEDBERG gelungen, kolloide Lösungen von den meisten Metallen und Metalloiden herzustellen. Hierbei mussten oft organische Dispersionsmittel angewandt werden, namentlich für solche Stoffe, welche Wasser zersetzen.

Zu den eben genannten anorganischen Kolloiden kommen noch organische Kolloide, welche zum Teil in der Natur in wasserlöslicher Form fertig gebildet sind, zum Teil durch besondere Operationen in kolloider Lösung erhalten werden können. Diejenigen, welche für den Biochemiker das grösste Interesse besitzen, sind die Proteinstoffe, Polysaccharide und Gummiarten, welche alle zum Teil in Wasser unlöslich sind. Zu den kolloiden Stoffen sind ferner die Fette zu rechnen, insofern als dieselben als Emulsionen fein verteilt vorkommen, ferner die Seifen in Wasserlösung. Überhaupt müssen wahrscheinlich alle Stoffe zu den Kolloiden gerechnet werden, welche in irgendwelchem Dispersionsmittel ohne echte Lösungen zu bilden hinreichend fein verteilt werden können mit oder ohne Hilfe von Schutzkolloiden (siehe weiter unten). Viele in Wasser unlösliche Stoffe, welche in anderen, mit Wasser mischbaren Flüssigkeiten löslich sind, bilden, wenn eine solche Lösung in viel Wasser gegossen wird, fein verteilte Partikelchen, welche im wesentlichen als die disperse Phase eines Kolloids sich verhalten. In der Weise sind Cholesterin und Lezithin sowie verschiedene Harze in kolloidem Zustand erhalten worden.

Einteilung der Kolloide.

Mit Rücksicht auf das Verhalten der Wasserlösungen werden die kolloiden Stoffe in zwei Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung wurde zuerst von PERRIN[2]) aufgestellt und derselben haben sich später HÖBER[3]), A. MÜLLER[4]) und WO. OSTWALD[5]) angeschlossen, obwohl verschiedene Autoren für die zwei Klassen verschiedene Namen angewandt haben. Die Klassifikationen von HARDY[6]) und von ZSIGMONDY[7]) haben mit dieser Einteilung vieles gemeinsam.

Die erste Klasse wird

Emulsionskolloide (Emulsoide) oder hydrophile Kolloide (auch lyophile Kolloide, FREUNDLICH[8]) genannt; die zweite

---

[1]) SVEDBERG: Die Methoden zur Herstellung von koll. Lösungen. S. 423 ff.

[2]) Journ. Chimie phys. 3, 84 (1905).

[3]) Physik. Chem. der Zelle und Gewebe. 2. Aufl. 1906, S. 208.

[4]) Allg. Chem. d. Koll. 1907. S. 187.

[5]) Koll. Zeitschr. 1, 331 (1907).

[6]) Proc. Roy. Soc. 66, 95 (1899).

[7]) Zur Erkenntn. d. Koll. 1905, S. 16.

[8]) Koll. Zeitschr. 3, 80 (1908).

Suspensionskolloide (Suspensoide) oder auch lyophobe Kolloide (FREUNDLICH).

Die erste Klasse, die Emulsionskolloide, unterscheiden sich dadurch von der zweiten, dass bei den Emulsionskolloiden eine nähere Beziehung zwischen disperser Phase und dem Wasser angenommen werden muss, was bei den Suspensionskolloiden nicht mehr der Fall ist. Diese nähere Beziehung hat zur Folge, dass die hydrophilen Kolloide in Wasserlösung eine gewisse Zähigkeit zeigen, welche um so mehr ausgesprochen ist, je konzentrierter die Lösung. Ferner erstarren die Lösungen gewisser Emulsionskolloide unter Umständen zu einer stark wasserhaltigen, halbfesten Masse, welche Gel oder Hydrogel genannt wird. In der Regel ist dieser Prozess reversibel, d. h. die Gele können wieder in Wasser gelöst werden. Mit dem Vermögen zu gelatinieren hängt wahrscheinlich das Quellungsvermögen nahe zusammen (siehe weiter unten). Endlich sind die Lösungen der hydrophilen Kolloide im Vergleich mit denen der Suspensionskolloide nur sehr schwer durch Elektrolyte fällbar. Zu den hydrophilen Kolloiden gehören fast alle Kolloide organischen Ursprungs, nämlich Proteinkörper, Polysaccharide, Seifen in Wasserlösung, welche alle für die Biologie von allergrösster Bedeutung sind.

Im Gegensatz zu den Emulsionskolloiden werden die Kolloide vom Typus der kolloiden Metalle unter der Benennung Suspensionskolloide zusammengefasst, da dieselben als im Lösungsmittel suspendierte feste Partikelchen betrachtet werden können, und keine nähere Beziehung zum Lösungsmittel angenommen zu werden braucht. Die Zähigkeit der Lösungen ist von der des Lösungsmittels nur wenig verschieden; ausserdem sind die Suspensionskolloide entweder nicht gelatinierbar oder auch ist, für den Fall, dass Gelatinieren eintritt, der Prozess nicht oder nur unvollkommen reversibel (Sulfide)[1]. Schliesslich sind die Suspensionskolloide leicht durch Elektrolyte fällbar, und überhaupt zeichnen sich ihre Wasserlösungen im Gegensatz zu denen der Emulsionskolloide durch ihre Unbeständigkeit aus. Zu den Suspensionskolloiden gehören ausser den Metallsolen auch die kolloiden Metallsulfide, Metallhydroxyde und kolloiden Säuren, und gewisse auf künstlichem Weg hergestellte kolloide Lösungen organischer Substanzen, z. B. von Mastix, Cholesterin (S. 55) und ausserdem noch gewisse Farbstofflösungen sowie durch Erhitzen denaturiertes Eiweiss.

Es versteht sich von selbst, dass diese Einteilung keine scharfe sein kann. Es finden sich Übergangsformen einerseits zwischen den beiden Klassen von Kolloiden, anderseits zwischen diesen und anderen Zustandsformen der Materie. Die Emulsionskolloide stehen den Kristalloiden am nächsten und die Suspensionskolloide nähern sich in bezug auf ihre Eigenschaften zu fein verteilten festen Stoffen, was alles durch folgendes Schema veranschaulicht wird:

Kristalloide (Molekular- oder Ionendisperse Systeme),

Hydrophile Kolloide (bilden grosse Moleküle oder Molekülkomplexe),

[1]) ZSIGMONDY, zur Erk. d. Koll. S. 176.

Suspensionskolloide (bilden Molekülaggregate),
Suspendierte feine Pulver.

Zwischen den Kristalloiden und den hydrophilen Kolloiden gibt es vielerlei Übergangsformen. Zu diesen gehören z. B. gewisse Bestandteile von Gemengen, welche bei der Aufspaltung von hydrophilen Kolloiden unter der Einwirkung von Säuren oder Enzymen entstehen. Solche Gemenge sind die aus Eiweiss entstandenen sog. Albumosen und Peptone. Die Albumosen und Peptone sind aus Wasserlösungen noch schwieriger fällbar als das Eiweiss und dieselben diffundieren zum Unterschied von dem Eiweiss zum Teil recht gut durch Membranen. Da dieselben beim Aufspalten des Eiweisses entstehen, sind sie allem Anschein nach einfacher gebaut und besitzen ein geringeres Molekül als das Eiweiss. Bei deren vollständiger Spaltung werden Aminosäuren erhalten, welche entschieden den Kristalloiden gehören. In diesem Falle handelt es sich also um die Spaltung einer kolloiden Substanz, wobei schliesslich Kristalloide entstehen. Den umgekehrten Weg ist E. FISCHER gegangen. Ausgehend von einfachen Aminosäuren und ähnlichen Verbindungen ist er durch Kombination von mehreren solchen Molekülen zu Verbindungen mit grösseren Molekülen emporgestiegen (Polypeptiden). In der Weise ist eine Verbindung erhalten worden, welche im Molekül die Reste von 15 Glyzinmolekülen und von 3 Leuzinmolekülen enthält. Dieses Polypeptid (Octodecapeptid) mit einem Molekulargewicht von 1213 gibt mehrere von den Fällungsreaktionen des Eiweisses (Niederschlag mit Phosphorwolframsäure, Gerbsäure, Ammoniumsulfat)[1]). Dass aber hierfür nicht ausschliesslich die Molekulargrösse massgebend ist, geht daraus hervor, dass auch Tripeptide und Pentapeptide, welche Tyrosin enthalten, in gewissen Beziehungen wie Albumosen sich verhalten[2]).

In der gleichen Weise wie das Eiweiss werden auch die Polysaccharide durch Säuren oder Enzyme gespalten, so dass Stoffe von niedrigerem Molekulargewicht gebildet werden, welche auf der Grenze zu den Kristalloiden stehen. So werden aus der Stärke Dextrin von verschiedenen Eigenschaften je nach dem Spaltungsgrad erhalten. Bei vollständiger Spaltung entsteht Traubenzucker der ein ausgesprochener Kristalloid ist. In bezug auf den Einfluss der Molekulargrösse auf den Zustand der Stoffe sind die fettsauren Salze von Interesse. Nach Untersuchungen von KRAFT und STURTZ verhalten sich die Natronsalze der Fettsäuren von Essigsäure ab bis Kapronsäure wie Kristalloide. Bei den Na-Salzen der höheren Säuren treten die kolloiden Eigenschaften mit steigendem Molekulargewicht immer deutlicher hervor, so dass das Palmitat, Stearat und Oleat in Wasser aufgelöst ausgesprochene Kolloide sind[3]). (Siehe weiter unten).

Anderseits gibt es auch zwischen den Suspensionskolloiden und in Wasser fein verteilten pulverförmigen Substanzen zahlreiche Zwischenglieder.

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. **40**, 1754 (1907).
[2]) Ebenda **40**, 3704.
[3]) Ber. d. chem. Ges. **29**, 1328 (1896).

Osmotischer Druck der Kolloide.

Als allgemeine Bemerkung mag vorausgeschickt werden, dass der Anschauungsweise von EINSTEIN[1]) sowie von v. SMOLUCHOWSKI[2]) zufolge vom molekularkinetischem Standpunkte aus gesehen, zwischen einem gelösten Molekül und einem suspendierten Teilchen kein Unterschied besteht und dass also eine mechanische Suspension den gleichen osmotischen Druck zeigen muss wie eine wahre Lösung mit derselben Anzahl Teilchen pro Volumeneinheit — unter der Voraussetzung, dass die Verdünnung hinreichend gross ist. Leider sind die gewöhnlichen Methoden zur Bestimmung des osmotischen Druckes für die Prüfung dieser Theorie bei Kolloiden nicht verwendbar, weil sie viel zu ungenau sind. Indessen haben EINSTEIN sowie v. SMOLUCHOWSKI — unter der Voraussetzung der Gültigkeit der Gasgesetze — für verschiedene Prozesse (z. B. BROWNsche Bewegung, Diffusion, Konzentrationsverteilung unter dem Einfluss der Schwere) Formeln hergeleitet, deren Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen dann von SVEDBERG[3]) und von PERRIN[4]) dargetan wurde. Für sehr verdünnte kolloide Lösungen würden demnach die Gasgesetze in Geltung sein. Wenn andere Forscher zu anderen Resultaten gekommen sind, so liegt dies wahrscheinlich daran, dass sie mit zu konzentrierten Lösungen gearbeitet haben.

Da nach den Gesetzen des osmotischen Druckes äquimolekulare Lösungen verschiedener Nichtleiter den gleichen osmotischen Druck erzeugen, sind für Lösungen verschiedener Nichtleiter, welche dieselbe prozentische Konzentration besitzen, die osmotischen Drücke den Molekulargewichten umgekehrt proportional. Ein Stoff übt also nach Gewicht gerechnet einen um so geringeren osmotischen Druck aus, je grösser dessen Molekulargewicht ist. Die Kolloide, welche nach dem oben Gesagten sehr grosse Moleküle oder Partikelchen in einer Lösung bilden, müssen folglich einen sehr geringen osmotischen Druck erzeugen.

Bestimmung des osmotischen Druckes in absolutem Masse mit der Hilfe einer semipermeablen Membran ist für kristalloide Stoffe nur betreffs Zuckerarten ausgeführt worden und zwar unter Benutzung einer Ferrozyankupfermembran. Irgend welche andere Membran, die für diesen Zweck sich eignete, ist nicht aufgefunden worden. Anders stellt sich aber die Sache, wenn es um die Bestimmung des osmotischen Druckes einer kolloiden Substanz handelt. Diese werden bereits durch Pergamentmembranen zurückgehalten, und die direkte Bestimmungsmethode ist deshalb für diese am meisten angewandt worden. Ein solcher Apparat wird Osmometer genannt und

[1]) Ann. Phys. **17** (1905), **19** (1906); Zeitschr. Elektrochem. **13** (1907); **14** (1908).

[2]) Ann. Phys. **21** (1906), **25** (1908).

[3]) Nova Acta Soc. Scient. Upsaliensis 1907; Koll. Zeitschr. **7** (1910); Zeitschr. physik Chem. **76**, 145 (1910); **77**, 145 (1911).

[4]) Kolloidchemische Beihefte I, 221 (1910).

ist prinzipiell wie die PFEFFERsche Tonzelle konstruiert. Als Membran ist vegetabilisches Pergament oder Gelatine, gestützt durch eine Peritonealmembran angewandt worden. Wie B. MOORE und ROAF hervorheben, lassen sich mit einem solchen Apparat Druckunterschiede bestimmen, welche durch Ermittelung des Gefrierpunktes nicht nachweisbar sind [1]).

Die Proteinstoffe, welche am meisten bei den osmometrischen Bestimmungen als Material gedient haben, enthalten fast immer geringe Mengen von Salzen, welche für kleine osmotische Druckdiffereuzen wohl verantwortlich gemacht werden können. Folglich müssen die Salze so vollständig wie irgend möglich durch Dialyse entfernt werden, und der Druck muss erst dann abgelesen werden, als derselbe einen konstanten Wert angenommen hat. Einige haben die Bestimmung gegen eine Lösung vorgenommen, welche eine gleiche Menge Salz enthielt wie die Eiweisslösung.

Nach sorgfältigem Waschen mit gesättigter Am_2SO_4-Lösung von mit dem gleichen Salze gefälltem Eieralbumin und Serumalbumin sowie mit denselben Eiweisskörpern wiederholt kristallisiert, konnte REID nach Wegdialysieren des Salzes im Osmometer keinen Druck nachweisen [2]). Dem gegenüber wird aber von B. MOORE und ROAF sowie von LILLIE [3]) betont, dass der osmotische Druck von Eiweisslösungen sehr an der Behandlung liegt, welche die Eiweisskörper vor der Bestimmung erfahren haben. Mit Eiweisspräparaten, welche einer weniger eingreifenden Vorbehandlung ausgesetzt worden waren (Serumprotein, Eieralbumin) haben STARLING [4]), B. MOORE und PARKER [5]), B. MOORE und ROAF, LILLIE sowie auch REID (mit Hämoglobin) [6]) einen geringen osmotischen Druck nachweisen können und zwar mit der osmometrischen Methode. Nach STARLING entsprechen die Eiweissstoffe des Serums einem Drucke von 30—40 mm Hg und REID fand für 1 % Hämoglobinlösungen einen Druck von 3—4 mm. PFEFFER fand vermittelst der Ferrozyankupfermembran folgende osmotische Drücke für verschieden konzentrierte Lösungen von arabischem Gummi [7]):

Konz.	Osm. Dr. in cm Hg.
1 %	6,9
6	25,9
14	70,0
18	119,2.

Aus diesen Ziffern ist zu ersehen, dass der osm. Druck nicht (wie bei den Kristalloiden) der Konzentration proportional steigt. Dasselbe fanden

[1]) Bioch. Journ. 2. 34 (1906).
[2]) Journ. Physiol. 31, 438 (1904).
[3]) Amer. Journ. Physiol. 20, 127 (1907).
[4]) Journ. Physiol. 19, 322 (1896).
[5]) Amer. Journ. Physiol. 7, 261 (1902).
[6]) Journ. Physiol. 33, 12 (1905).
[7]) Osmotische Untersuchungen Leipzig 1877.

Duclaux und Wollmann für kolloide Lösungen im allgemeinen und diese Abweichung vom Boyle-Mariotteschem Gesetze tritt bereits bei sehr verdünnten Lösungen auf[1]).

Den Einfluss zugesetzter Stoffe auf den osmotischen Druck von Eiweiss und Leim hat Lillie untersucht und zwar in der Weise, dass die zu prüfende Substanz in gleicher Konzentration der Innen- und Aussenflüssigkeit zugegeben wurde. Die Membran war aus Zelloidin hergestellt. Es wurde gefunden, dass Nichtleiter ohne Einwirkung waren, während Alkalien sowie Säuren den osmotischen Druck von Gelatine auf das 4—5fache erhöhen und Salze den Druck von Gelatine sowie den von Eieralbumin erniedrigen. Zu ähnlichen Resultaten in bezug auf den Einfluss von Salzen kamen B. Moore und Roaf[2]) sowie auch Adamson und Roaf[3]). Erwärmen und Schütteln rufen nach Lillie Veränderungen des Aggregatzustandes hervor, welche nicht oder nur sehr langsam rückgängig sind. Auch die durch Salze hervorgerufene Erniedrigung des osmotischen Druckes führt Lillie auf veränderte Aggregatzustände zurück, indem die Kolloide durch Zugeben von Salzen wohl zu grösseren Aggregaten vereinigt werden, wodurch der osmotische Druck erniedrigt wird, wenn nämlich der Druck mit der Zahl der Teilchen abnimmt. Das Eiweiss wird durch die Bildung grösserer Teilchen gewissermassen seinem Fällungspunkt näher gerückt. Anderseits ist neuerdings durch eine Untersuchung von Odén über den kolloiden Schwefel gezeigt worden, dass eine Schwefellösung durch Salzzusatz um so leichter gefällt wird, je grösser die Teilchen sind[4]). Dasselbe geht übrigens bereits aus den Untersuchungen von Bechhold bezüglich der Fällbarkeit von Albumosen hervor (s. S. 65). Die Einwirkung von Säuren und Alkalien hat Pauli von verschiedenen Seiten studiert und mit den Ergebnissen von Lillie zusammengestellt[5]). Nach Pauli bildet das Eiweiss, mit Alkali oder Säuren versetzt, reichlich elektronegative und elektropositive Ionen, wodurch die Anzahl der in der Lösung befindlichen Partikelchen und zugleich der osmotische Druck ansteigt.

Die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung hat für Kolloide sehr niedrige Werte ergeben. In der Tat sind die gefundenen Zahlen kaum grösser als die Versuchsfehler der Methode und sie können jedenfalls durch die Gegenwart geringer Salzmengen erklärt werden. Die Bestimmung der Siedepunktserhöhung ergibt auch sehr niedrige Werte, wozu noch kommt, dass die beim Sieden auftretenden Koagulationserscheinungen auf die Versuche störend einwirken.

Bei der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung oder der Siedepunktserhöhung für dieselbe Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln hat es sich

---

[1]) Compt. Rend. **152** (1911).
[2]) Bioch. Journ. **2**, 34 (1906).
[3]) Ebenda **3**, 422 (1908).
[4]) Koll. Zeitschr. **8**, 186 (1911).
[5]) Ebenda **7**, 241 (1910).

herausgestellt, dass der molekulare Zustand gewisser Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln ungleich sein kann. F. KRAFT fand für die Natriumsalze der Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure in Wasserlösung keine Siedepunktserhöhung, was auf ein sehr grosses Molekulargewicht hindeutet (s. S. 58), während dieselben Salze in wasserfreier Form in absolutem Alkohol aufgelöst eine Siedepunktserhöhung ergaben, welche den aus den chemischen Formeln berechneten Molekulargrössen entsprachen [1]). In Wasser aufgelöst sind die fraglichen Stoffe also Kolloide, während dieselben in alkoholischer Lösung ein geringeres Molekül besitzen und demnach mehr als Kristalloide sich verhalten. Auch haben MAYER, SCHAEFFER und TERROINE gefunden, dass die Alkalisalze der höheren Fettsäuren in Wasserlösung auch in anderen Beziehungen kolloide Eigenschaften zeigen [2]). In der gleichen Weise wie die Seifen verhielt sich nach KRATF das Hexadezylaminchlorhydrat ($C_{16}H_{33}NH_2 . HCl$). Einige organischen Farbstoffe, nämlich Rosanilinchlorhydrat, Methylviolett und Methylenblau ergaben auch in absolutem Alkohol normale Molekulargewichte, während dieselben in Wasser etwa die doppelte Molekulargrösse besassen. Für Gerbsäure fand KRAFT durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung in Wasserlösung ein Molekulargewicht, das um das fünffache grösser war als das aus der Formel berechnete.

Diffusion der Kolloide.

Aus dem, was über den osmotischen Druck der Kolloide gesagt wurde, ist zu ersehen, dass derselbe nur ein sehr geringer sein kann. Da anderseits der osmotische Druck die Triebkraft bei der Diffusion abgibt, so folgt bereits aus diesem Grunde, dass das Diffusionsvermögen der Kolloide sehr gering angeschlagen werden muss. Dazu kommt noch, dass der Bewegung der kolloiden Teilchen infolge deren Grösse ungewöhnlich grosse Widerstände sich in den Weg stellen müssen (siehe unter „innere Reibung").

Die Diffusion von Kolloiden ist in dreierlei Weise untersucht worden je nachdem die Diffusion

1. in das reine Lösungsmittel,
2. in ein der Lösung angrenzendes Gel oder
3. durch eine Membran geschieht.

Die Diffusion in das reine Lösungsmittel — zweckmässig freie Diffusion genannt — wurde zuerst von GRAHAM studiert. Derselbe schichtete gleiche Volumina von Lösungen verschiedener Stoffe der gleichen prozentischen Konzentration unter reines Wasser in hohen zylindrischen Gefässen. Die stattgefundene Diffusion wurde durch Analyse von gleichen Flüssigkeitsschichten bestimmt, welche von der Oberfläche abgehebert wurden. Eine ungefähre Vorstellung von der Dialysierbarkeit gewinnt man aus folgenden Zahlen, welche

[1]) Ber. d. chem. Ges. **29**, 1328 (1896); **32**, 1584 (1899).

[2]) Compt. rend. soc. biol. **64** (1908).

die relativen Zeiten angeben, welche für die Diffusion gleicher Mengen der angegebenen Stoffen erforderlich waren [1]):

HCl	1
NaCl	2,33
Zucker	7
$MgSO_4$	7
Eiweiss	49
Karamel	98.

Folgende Zahlen geben die Mengen Substanz, welche bei der Diffusion 10 %iger Lösungen nach 14 Tagen in der obersten Schicht gefunden wurden:

NaCl	0,104 g
Zucker	0,005 „
Gummi arab.	0,003 „
Gerbsäure	0,003 „.

Über die freie Diffusion von kolloiden Sulfiden hat PICTON Versuche ausgeführt [2]). Mit der Methode von GRAHAM fand er für As_2S_3 und für Sb_2S_3 in 24—32 Tagen keine Diffusion. In einem Falle mit kleineren Partikelchen konnte er eine gewisse Diffusion nachweisen. PICTON und LINDER konnten mit demselben Verfahren für koll. Eisenhydroxyd, Stärke, sowie für Kongorot keine Difussion nachweisen [3]).

Nach A. FICK ist für Diffusionsprozesse bei der freien Diffusion folgende Formel in Geltung

$$dm = D \cdot q \cdot \frac{dc}{ds} \cdot dt,$$

wo dm die in der Zeit dt diffundierte Menge, $\frac{dc}{ds}$ die Verminderung der Konzentration auf dem Diffusionsweg oder das Konzentrationsgefälle, q der Diffusionsquerschnitt und D die sog. Diffusionskonstante bedeutet. Die Diffusionskonstante ist eine jeder Substanz charakteristische Zahl, welche das relative Diffusionsvermögen verschiedener Stoffe angibt. Dieselbe soll nach EULER der Wurzel aus dem Molekulargewicht umgekehrt proportional sein [4]), woraus sofort zu ersehen ist, dass die Kolloide im Vergleich mit den Kristalloiden sehr langsam diffundieren müssen.

Seit GRAHAMS grundlegenden Versuchen war man lange der Ansicht, dass kolloide Sole in Gele nicht hineindiffundieren, während Kristalloide fast ebenso rasch in Gele eindringen sollten wie in reines Wasser. Indessen hat SPIRO beobachtet, dass sowohl aufgelöstes Eieralbumin wie Hämoglobin in Leimplatten

[1]) Ann. Chem. Pharm. **121**, 1 (1862).
[2]) Journ. chem. Soc. **61**, 137 (1892).
[3]) Ebenda **61**, 148.
[4]) Wied. Ann. 1897.

eindringen[1]), anderseits haben K. MEYER sowie BECHHOLD und ZIEGLER gefunden, dass die von Kristalloiden in Gelatine zurückgelegte Wegstrecke bedeutend kürzer sein kann als in reinem Wasser[2]). Indessen kommen wohl bei solchen Versuchen auch Adsorptionsprozesse mit in Betracht.

Die Diffusion in Gele hinein ist von MADSEN und ARRHENIUS in der Weise geprüft worden, das physiologisch wirksame Kolloide (Toxine und Antitoxine) auf in Reagenzröhrchen erstarrtes Gelatin gegossen wurden. Nach erfolgter Diffusion wurde die restierende flüssige Lösung und die verschiedenen Schichten der Gallertsäule auf ihren Gehalt an der zu untersuchende Substanz analysiert und aus den Analyseresultaten die Diffusionskonstante berechnet. Zum Vergleich wurde auch ein Versuch mit Chlornatrium ausgeführt. Die Diffusionskonstanten waren[3]):

NaCl	0,94
Diphtherie-Toxin	0,014
Diphtherie-Antitoxin	0,0015
Tetanus-Toxin	0,037
Tetanus-Antitoxin	0,0021.

Die Diffusion durch eine Membran (Dialyse) ist, wie bereits erwähnt, von GRAHAM in die Wissenschaft eingeführt worden (S. 52). Aus seinen Ergebnissen mögen folgende Zahlen angeführt werden, welche alle mit derselben Pergamentpapiermembran erhalten wurden und die aus gleichen Volumina 10⁰/₀iger Lösungen der angegebenen Stoffe in 24 Stunden ausdiffundierten Mengen angeben:

Gummi arabic.	0,029	g,
Traubenzucker	2,000	„
Rohrzucker	1,607	„
Milchzucker	1,387	„
Mannit	2,621	„
Glyzerin	3,300	„
Alkohol	3,570	„
NaCl	7,500	„.

Indessen verhalten sich bei der Dialyse auch verschiedene Membranen etwas ungleich. Wenn auch die Kolloide durch dichte Membranen nicht in merkbaren Mengen dringen, so gibt es Membranen, welche merkbaren Mengen kolloider Substanzen den Durchgang gewähren. So sind Kollodiummembranen je nach deren Dicke mehr oder weniger durchlässig für Toxine und Enzyme (siehe unter Enzymen). Wahrscheinlich beruht die Membranwirkung bei der Dialyse darauf, dass die kolloiden Partikelchen zu gross sind, um durch die Membranporen passieren zu können, was nicht für die Moleküle oder die Ionen der Kristalloide gilt. Indessen können hierbei auch andere Prozesse (z. B. Adsorption, Auflösung) mit ins Spiel treten (siehe die Filtration).

---

1) HOFMEISTERS Beiträge 5, 294 (1904).

2) MEYER, ebenda 7, 393 (1905); BECHHOLD und ZIEGLER, Zeitschr. physik. Chem. 56, 105 (1906).

3) ARRHENIUS, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 16.

Filtration von Kolloiden.

Wie bereits erwähnt, beruht die Diffusion in einer Lösung auf verschiedenen Konzentrationsverhältnissen oder ungleichem osmotischem Druck zu verschiedenen Stellen in der Lösung. Bei der Filtration sind dagegen andere Kräfte wirksam; diese sind hydrostatische Druckdifferenzen. Die ersten Versuche, durch Filtration kolloide Teilchen vom Dispersionsmittel zu trennen, wurden mit porösen Tonfiltra ausgeführt. In der Weise wurden von LINDER und PICTON kolloide Partikelchen von As_2S_3 abfiltriert[1]. C. J. MARTIN dichtete die Tonfiltra dadurch, dass er durch dieselben warme Lösungen von Gelatine presste, welche dann in den Poren des Filters beim Erkalten erstarrten und dieselben ausfüllten[2]. Solche Filtra hielten Partikelchen von Eiweiss und von Stärke fast vollständig zurück, erfordern aber einen erheblichen Druck für das Durchpressen des Dispersionsmittels. Für das Abfiltrieren von Bakterien von Kulturen sind ausser Tonfiltra auch Säckchen von Kollodium (MALFITANO) angewandt worden; solche sind auch für das Filtrieren von kolloiden Lösungen benutzt worden[3]. Einen bedeutenden Fortschritt in der Technik der Filtration verdanken wir BECHHOLD[4]. Das Verfahren wird nach seinem Vorschlag Ultrafiltration genannt. BECHHOLD wandte gewöhnliche rundgeschnittene Papierfiltra an, welche mit in Eisessig aufgelöstem Kollodium imprägniert waren. Nachdem die Filtra einige Zeit in der Lösung gelegen hatten, wurden dieselben in reines Wasser eingetaucht, wobei das Kollodium in den Poren koagulierte. Je nach der Konzentration der Kollodiumlösung wurden Filtra von verschiedener Porenweite erhalten. Die Filtra wurden darauf in der Weise verfestigt, dass dieselben durch ein Drahtnetz unterstützt den Boden eines zylindrischen Gefässes bildeten, in welches die zu filtrierende Flüssigkeit gegossen wurde, worauf die Filtration nach Schliessen des Gefässes unter dem Druck eingepresster Luft stattfand. Der Apparat erlaubt einen Druck von 10 Atmosphären, aber gewöhnlich genügen sehr niedrige Drucke für das Zustandekommen der Filtration. Ausser dem Apparate von BECHHOLD sind auch andere Apparate zur Ausführung der Filtration von E. PŘIBRAM[5] und von P. KIRSCHBAUM[6] beschrieben worden.

Bei BECHHOLDs Versuchen stellte sich zunächst heraus, dass alle kolloide Lösungen Teilchen von verschiedener Grösse enthalten. Trotzdem lässt sich für jede Lösung ein Filter auftreiben, dessen Poren eben eng genug sind, um alle Partikelchen zurückzuhalten. In der Weise konnte BECHHOLD die Kolloide

[1]) Journ. chem. Soc. **67** 63 (1895).
[2]) Journ. Physiol. **20**, 364 (1896).
[3]) Compt. Rend. **139**, 1221 (1904).
[4]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, 257 (1907).
[5]) Bioch. Zeitschr. **44**, 297 (1912).
[6]) Ebenda **64**, 495 (1914).

in einer Reihe nach fallender Grösse der kleinsten Partikelchen ordnen. Es stellte sich heraus, dass im allgemeinen die anorganischen Kolloide (Berlinerblau, Platin, Eisenoxyd, Gold, Silber) grössere Teilchen bilden als die organischen (Gelatine, Hämoglobin, Serumalbumin, Albumosen, Dextrin). Hierbei ist doch zu bemerken, dass nach ZSIGMONDY die Teilchengrösse desselben Kolloids bei der einen Darstellung anders ausfallen kann als bei der anderen, sowie dass die Teilchengrösse beim Aufbewahren sich ändern kann [1]).

Durch Filtrieren von Albumoselösungen durch ungleich dichte Filtra konnte BECHHOLD zeigen, dass die Albumosen um so grössere Teilchen bilden, je leichter dieselben durch Ammoniumsulfat fällbar sind.

Indessen stellten sich für die Filtrationsversuche von BECHHOLD mehrere Unannehmlichkeiten hindernd in den Weg. Einmal wurden die Filterporen durch die kolloiden Teilchen verstopft, was zum Teil durch Rühren der Flüssigkeit vermieden werden konnte. Ferner wurden gewisse kolloide Substanzen beim Filtrieren durch das Filtermaterial adsorbiert (siehe weiter unten), was besonders für gewisse physiologisch wirksame Substanzen (Enzyme, Toxine) dargetan wurde.

Mit Rücksicht auf Gemengen von zwei verschiedenen kolloiden Stoffen konnte BECHHOLD nachweisen, dass der gröbere Stoff den anderen aufnehmen und folglich am Passieren durch ein Filter hindern kann. Umgekehrt können gewisse kolloide Stoffe durch ihre Gegenwart das Durchdringen eines anderen Kolloids durch ein Filter erleichtern und zwar in der Weise, dass dieselben das Zusammenballen der Teilchen und die Reibung im Filter verhindern, indem dieselben gewissermassen als Schmiermittel dienen (siehe Schutzkolloide weiter unten).

Innere Reibung von Kolloidlösungen.

Der Verschiebung von Flüssigkeitsteilchen gegeneinander stellt sich ein gewisser Widerstand entgegen, dessen Grösse durch die innere Reibung gemessen wird. Je grösser die innere Reibung ist, um so grösser ist auch die Viskosität der Flüssigkeit und um so trägflüssiger ist dieselbe. Für physiologische Zwecke bestimmt man nur die sog. relative innere Reibung, indem man die Reibung von Wasser bei 0° oder bei der Versuchstemperatur als Einheit setzt. Die Zeit, welche ein gegebenes Volumen Flüssigkeit braucht, um durch eine Kapillare zu fliessen, wird für die Messung der relativen inneren Reibung benutzt. Fliesst die Flüssigkeit unter ihrem eigenen Druck, so wird die Reibung η aus der Formel

$$\eta : 1 = st : t_0 \text{ oder } \eta = \frac{st}{t_0}$$

berechnet, wo s das spezifische Gewicht, t die Ausflusszeit der zu prüfenden Flüssigkeit bedeutet und t_0 die Ausflusszeit des gleichen Volumens Wasser.

Die hydrophilen Kolloide sind in genügend konzentrierten Lösungen sehr

[1]) Zur Erk. d. Koll. 1905 sowie Zeitschr. Elektrotechn. 12, 631 (1906).

zähflüssig, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass dieselben unter Umständen gelatinieren. Anderseits wird allgemein angenommen, dass die Suspensionskolloide in Lösung dieselbe innere Reibung zeigen, wie das reine Dispersionsmittel [1]). Interessante Beobachtungen über die innere Reibung von Kolophoniumsuspensionen wurden von FRIEDLÄNDER gemacht [2]). Zunächst mag erwähnt werden, dass FRIEDLÄNDER für kolloides Silber dieselbe innere Reibung fand, wie für das Dispersionsmittel (Wasser). Ferner fand er, dass, wenn eine schwache Lösung von Kolophonium in absolutem Alkohol in viel Wasser gegossen wurde, die gebildete Suspension dieselbe Reibung zeigte, wie eine Mischung von den angewandten Volumina an Wasser und Alkohol. Wurde dagegen zu einer starken Lösung von Kolophonium in absolutem Alkohol Wasser tropfenweise bis zur Entmischung zugesetzt, so zeigte die Suspension eine stärkere innere Reibung als die entsprechende Mischung von Wasser und Alkohol und überhaupt hatte dieselbe mehrere Eigenschaften, welche auch den hydrophilen Kolloiden zukommen, während die andere Kolophoniumsuspension wie ein Suspensionskolloid sich verhielt. FRIEDLÄNDER nahm in der Flüssigkeit mit der stärkeren Reibung einen kontinuierlichen Übergang der suspendierten Teilchen in die umgebende Flüssigkeit als Ursache der stärkeren Viskosität an; im anderen Falle war nach FRIEDLÄNDER die Grenze zwischen den beiden Phasen eine scharfe, und die Teilchen beeinflussten deshalb nicht die innere Reibung der Flüssigkeit. Auch wird allgemein angenommen, dass bei den hydrophilen Kolloiden eine nähere Beziehung zwischen Teilchen und Dispersionsmittel vorhanden ist als bei den Suspensionskolloiden.

PAULI hat mit stark dialysiertem Serum Versuche über die innere Reibung ausgeführt [3]). Wenn die Reibung von Wasser = 1000 gesetzt wird, so ergibt eine 1 %ige Eiweisslösung die Zahl 1068. Zugabe von wenig Salz (bis 0,05 norm.) bewirkt ein Absinken der Reibung unter die der reinen Eiweisslösung. Dies wurde ausnahmslos für alle neutrale Salze gefunden. Die Salze allein beeinflussten nicht die Reibung von Wasser. Rohr- und Traubenzucker, der Eiweisslösung zugegeben, bewirken dagegen eine stetige Erhöhung der Viskosität, welche Erhöhung der durch die Zuckerarten allein erzeugten Zunahme der Viskosität des Wassers parallel geht. Das Eiweiss erfuhr sowohl durch Säure wie durch Alkali in geringen Mengen (bis 0,02 norm.) eine mächtige Steigerung der Viskosität. Ausgedehnte Untersuchungen über den Einfluss zugesetzter Stoffe auf die Viskosität von Eiweisslösungen von PAULI und HANDOVSKY bestätigen in der Hauptsache das eben Gesagte [4]). Nach diesen Versuchen liegt für einen Eiweissgehalt von etwas über 1 % bei etwa 0,016 norm. Gehalt an HCl ein Maximum der inneren Reibung von Salzsäureeiweiss. Ein solches Maximum lässt sich auch für andere Säuren nachweisen. Zugabe von Salzen

[1]) z. B. LINDER und PICTON: Journ. chem. Soc. **61**, 137 (1892).

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **38**, 385 (1901).

[3]) Koll. Zeitschr. **3**, 5 (1908).

[4]) Bioch. Zeitschr. **18**, 340 (1909); **24**, 239 (1910).

zu Säureeiweiss ruft einen bedeutenden Fall der inneren Reibung hervor. Dies gilt auch für das Alkalieiweiss. WOUDSTRA hebt hervor, dass die innere Reibung von Eisenhydrosol durch Salze zunächst herabgesetzt wird, um bei gesteigerter Salzmenge durch ein Minimum zu passieren, worauf eine Erhöhung merkbar wird[1]: Derselbe Gang lässt sich auch aus PAULIS Versuchen mit NaCl und Na_2SO_4 herleiten[2].

Mit Kaseinsolen fanden CHICK und MARTIN, dass die Viskosität rascher als der Konzentration proportional wächst, was daran liegt, dass beim Auflösen des Kaseins eine Volumverminderung eintritt[3]. Dasselbe berechnet sich aus dem Verhalten zwischen Dichte und Lösungsvolumen von Eier- und Serumalbumin sowie von Serumglobulin[4]. Säuren und Alkalien erhöhen die Viskosität von Kaseinlösungen. Diese Resultate von CHICK und MARTIN bestätigen frühere Beobachtungen von E. LAQUEUR und O. SACKUR[5]. SCHRÖDER erhielt mit Leimlösungen durch Zugabe von Säure eine Steigerung der Viskosität, welche auch durch ein Maximum ging[6]. Neutralsalze vermindern kräftig die Viskosität von Säuregelatine[7].

In diesem Zusammenhang sei an die Erhöhung des osmotischen Druckes von Gelatinelösungen durch Zusatz von Säure oder Alkali sowie an den Abfall des osmotischen Druckes von Eiweiss durch Salze erinnert (S. 60). Die Steigerung der inneren Reibung durch Säuren und Alkalien führt PAULI auf die Bildung von Eiweissionen zurück, welche Wasser aufnehmen sollen und eben in ihrer gequollenen Form die Reibung erhöhen sollen. Durch Salze wird die Dissoziation zurückgedrängt, wodurch neutrale Moleküle entstehen und die Viskosität herabgesetzt wird.

Oberflächenspannung kolloider Lösungen.

Das theoretische über die Oberflächenspannung sowie die Methoden zu deren Bestimmung wurden bereits abgehandelt (S. 33). Es wurde einerseits die Steighöhemethode, anderseits die Tropfenmethode erwähnt. Nach dem S. 34 Gesagten ist die Anzahl der in einem gegebenen Volumen enthaltenen Tropfen der Oberflächenspannung umgekehrt proportional. Anderseits ist nach dem über die innere Reibung Gesagten die Ausflusszeit eines gegebenen Flüssigkeitsvolumens für die Viskosität der Lösung bestimmend. Mit der Steighöhemethode hat QUINCKE für die Oberflächenspannung folgende Werte erhalten:

[1] Koll. Zeitschr. 8, 73 (1911).
[2] Ebenda 3, 5 (1908).
[3] Koll. Zeitschr. 11, 102 (1912).
[4] Ebenda 12, 69 (1913).
[5] HOFMEISTERS Beitr. 3, 193 (1903).
[6] Zeitschr. physik. Chem. 45, 106 (1903).
[7] W. FREY, zitiert nach PAULI und HANDOVSKY: Bioch. Zeitschr. 18, 369.

	Wasser	$\gamma = 100$
Lösung von	Agar-Agar	95
„ „	Gummi arab. (20%)	91
„ „	Gelatine	88
„ „	Gerbsäure (10%)	79.

Auch das Eiweiss soll die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigen. Einer Beobachtung von TRAUBE zufolge erniedrigen Albumosen die Oberflächenspannung des Wassers[1]), was von BERCZELLER bestätigt wurde[2]). BOTTAZZI fand, dass Serumalbumin die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigt[3]). Bei Eiweisslösungen, welche so wenig Salz enthalten, dass die selben beim Aufkochen nicht koagulieren, soll beim Aufkochen die Oberflächenspannung nach BERCZELLER stark abnehmen und dann beim Aufbewahren wieder zunehmen. An der Tatsache, dass das Eiweiss die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigen und folglich in der Oberfläche der Lösung in grösserer Konzentration vorhanden sein soll als im Innern (S. 31), soll es liegen, dass Eiweisslösungen Häutchen auf der Oberfläche bilden. Nach H. FREUNDLICH und W. NEUMANN besitzen die Lösungen der Suspensionskolloide die gleiche Oberflächenspannung wie das reine Lösungsmittel, während die Emulsionskolloide eine niedrigere Oberflächenspannung als das Lösungsmittel ergeben[4]).

Optische Eigenschaften der Kolloide.

Kolloide Lösungen zeigen bei seitlicher Beleuchtung Opaleszens, was daran liegt, dass das Licht an den suspendierten Teilchen reflektiert wird; das reflektierte Licht ist zum Teil polarisiert. Dieses Phänomen (Tyndallphänomen) rührt also von der Gegenwart kleiner Teilchen in der Flüssigkeit her und wird als Kennzeichen kolloider Lösungen betrachtet. Doch gibt es kolloide Lösungen (z. B. gewisse Goldlösungen nach ZSIGMONDY), welche das Tyndallphänomen nicht zeigen, und anderseits sollen auch Lösungen von gewissen hochmolekularen Kristalloiden (Rohrzucker, Raffinose) das Phänomen hervorrufen können[5]).

Das sog. Ultramikroskop von SIEDENTOPF und ZSIGMONDY hat es ermöglicht die kolloiden Partikelchen einer direkten Beobachtung zugänglich zu machen[6]). In diesem Apparat werden die kolloiden Teilchen durch direktes Licht möglichst stark beleuchtet, aber derart, dass kein Strahl der Beleuchtung direkt in das Auge des Beobachters gelangt. Die Teilchen werden dadurch

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. **19** (1871).
[2]) Bioch. Zeitschr. **53** (1913).
[3]) Rend. Accad. Lincei 1912.
[4]) Koll. Zeitschr. **3**, 80 (1908).
[5]) LOBRY DE BRUYN und WOLFF, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **23**, 155 (1904).
[6]) ZSIGMONDY, Zur Kenntnis der Kolloide, Jena 1905. S. 83.

sichtbar, dass im seitlich abgebeugten Licht Beugungsscheiben entstehen, welche innerhalb der Grenzen mikroskopischer Sichtbarkeit liegen. Nur das von den Teilchen reflektierte Licht trifft das Auge des Beobachters, und die Teilchen erscheinen bei richtiger Verdünnung als hellleuchtende Punkte in dem übrigens dunklen Gesichtsfelde. Von kolloiden Lösungen, in welchen die Teilchen dicht bei einander liegen, bekommt man im Mikroskop einen mehr oder weniger intensiven polarisierten Lichtkegel, wo die einzelnen Teilchen nicht voneinander zu unterscheiden sind. Dies wird erst durch Verdünnen der Lösung erreicht. Diejenigen Teilchen, welche durch Verdünnung der Lösung einzeln sichtbar gemacht werden können, werden Submikronen genannt; diejenigen, deren Lichteindruck beim Verdünnen allmählich verschwindet, Amikronen. Wenn ein zunächst homogener Lichtkegel bei Verdünnung in einzeln sichtbare Submikronen zerfällt, ist dieselbe auflösbar; treten beim Verdünnen keine Submikronen hervor, so enthält dieselbe nur Amikronen und dieselbe ist nicht auflösbar. Im letzteren Falle kann man bisweilen das Vorhandensein von ausserordentlich fein verteilter Materie durch Zusetzen von optisch leeren (keine kolloide Partikelchen enthaltenden) Fällungsmitteln erweisen. Die Amikronen können dabei zu Submikronen anwachsen.

Wird die in der Volumeneinheit eines Metallsoles vorhandene Metallmenge sowie die Zahl der Teilchen ermittelt, so lässt sich daraus die durchschnittliche Grösse der Teilchen einigermassen berechnen, unter der Annahme, dass die Dichte der Partikelchen dieselbe ist, wie die des Metalles. In solcher Weise sind für die Submikronen einiger kolloiden Stoffe folgende lineare Dimensionen gefunden worden:

Koll.	Gold	6—130 $\mu\mu$ [1])
	Silber	50—77
	Platin	44
	Jodsilber	60.

Nach Zsigmondy sind nur die Goldlösungen beständig, deren mittlere Teilchengrösse höchstens 66 $\mu\mu$ beträgt. Bei einer Grösse von 75 $\mu\mu$ beginnen die Teilchen bereits sich abzusetzen. Interessant sind auch die Untersuchungen von Zsigmondy und anderen über das Anwachsen von kolloiden Metallteilchen. So wird die Reduktion von Goldchlorid durch z. B. Formaldehyd, wobei koll. Gold entsteht, durch Zugeben von kolloidem Gold beschleunigt und zwar wachsen die zugesetzten Teilchen auf Kosten des neu reduzierten Goldes[2]). In der gleichen Weise wird die Reduktion von Silbernitrat mit Formaldehyd und Ammoniak durch Zugabe von kolloidem Gold beschleunigt, wobei das reduzierte Ag auf die Goldteilchen sich niederschlägt[3]). Durch solche Prozesse können also aus Amikronen Submikronen entstehen.

[1]) Zur Erk. d. Koll. S. 104, 146 ff.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **56**, 65 (1906).

[3]) Ebenda **56**, 77.

Organische Kolloide sind auch mit dem Ultramikroskop untersucht worden. RAELMANN fand zunächst, dass Glykogenlösungen zahlreiche Submikronen enthalten, welche unter dem Einfluss von Diastase verschwinden[1]). GATIN-GRUŽEWSKA und W. BILTZ konnten mit besonders reinem Glykogen neben leicht erkennbaren Submikronen auch Amikronen nachweisen, welche durch Zusatz von Alkohol zu einzeln nachweisbaren Submikronen zusammengeballt wurden[2]).

MICHAELIS untersuchte organische Farbstoffe und fand unter ihnen drei Arten[3]):

1. solche, deren wässrige Lösungen auflösbar sind, d. h. nur ultramikroskopisch sichtbare Teilchen enthalten,
2. partiell auflösbare Lösungen,
3. völlig unauflösbare.

Die Eiweisslösungen sind nach MICHAELIS zum Teil in echter Lösung und folglich optisch unauflösbar zum Teil als Körnchen vorhanden. Die Zahl der letzteren ist verschieden je nachdem man Wasser oder physiologische Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel verwendet. Die Ansicht, dass das Eiweiss zum Teil in echter Lösung vorhanden sein soll, lässt sich nur schwer mit der Tatsache in Übereinstimmung bringen, dass gelöstes Eiweiss durch Filtrieren von dem Lösungsmittel sich vollständig entfernen lässt.

Vor einigen Jahren hat SIEDENTOPF eine Verbesserung des Ultramikroskops für gewisse Zwecke erzielt. Durch dieselbe ist die Lichtstärke auf das 20-fache gegen die frühere erhöht worden[4]). Der sogen. Spiegelkondensor von REICHET ist auch auf dem Prinzip der Dunkelfeldbeleuchtung gegründet und ermöglicht es auch kolloide Teilchen, z. B. kolloide Metalle, direkt zu beobachten[5]).

Elektrische Fortführung kolloider Teilchen.

Ein nicht zu schwacher elektrischer Strom besitzt die Fähigkeit kleine Flüssigkeitsmengen, die in einer Kapillare oder in einem porösen Diaphragma sich befinden, in Bewegung zu setzen. In einer Flüssigkeit suspendierte Teilchen wandern auch unter dem Einfluss des Stromes und zwar je nach der Natur der Flüssigkeit und der Teilchen zur Anode oder Kathode. Wasser, welches durch eine poröse Tonwand in zwei Abteilungen getrennt, in einer U-förmigen Röhre sich befindet, bewegt sich in der Richtung zur Kathode. Dagegen wandert Terpentinöl in Berührung mit Glas zur Anode. In Wasser suspendierte Teilchen wandern in der Regel anodisch, in Terpentinöl suspendierte kathodisch[6]). Nach HELMHOLTZ nehmen zwei verschiedene Körper, die sich berühren, entgegengesetzte elektrische Ladungen an, und wenn einer von den

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 8, 186.
[2]) PFLÜGERS Arch. **105**, 115 (1904).
[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 42, 1535.
[4]) Verh. physik. Ges. **12**, 6 (1910).
[5]) Österr. chem. Ztg. **10**, Nr. 1, 5 (1907), auch koll. Zeitschr. **1**, 274 (1907).
[6]) COEHN, Zeitschr. Elektr. **4**, 63 (1897).

Körpern beweglich ist, kann er unter Umständen unter Einfluss des elektrischen Stromes anodisch oder kathodisch wandern je nachdem seine Ladung negativ oder positiv ist. Die Erscheinung wird Kataphorese genannt.

Die Wanderungsrichtung kolloider Teilchen ist bis zu einem gewissen Grade von der chemischen Natur des Kolloids abhängig. Die kolloiden Metallhydroxyde z. B. von Eisen, Aluminium, Thorium u. a. wandern zur Kathode d. h. dieselben besitzen positive Ladung. Nach BILTZ wandern in dialysierten Wasserlösungen im allgemeinen die kolloiden Metallhydroxyde zur Kathode und die kolloiden Metalle, Schwefelmetalle und Säuren zur Anode[1]). Doch kann, wie BILLITZER dargetan hat, die Wanderungsrichtung durch Zusatz anderer Stoffe umgekehrt werden[2]). Dies tritt sehr deutlich beim kolloiden Platin zutage. Dasselbe führt in Wasser zerstäubt negative Ladung, da es anodisch wandert. Wird dagegen Platin unter absolutem Alkohol zerstäubt, so wandert es kathodisch; gibt man zu einer solchen Lösung Wasser, so kehrt sich die Wanderungsrichtung bei 70% Alkohol um. Wird kolloides Platin mit Sauerstoff geladen, so wandert es in schwachsaurer Lösung zur Kathode in alkalischer Lösung zur Anode.

In bezug auf das Verhalten von Eiweiss im elektrischen Stromgefälle liegen ältere Angaben von HARDY und von PAULI vor. HARDY[3]) arbeitete mit denaturiertem Eiweiss, PAULI[4]) mit nativem. Beide Forscher kamen zu denselben Resultaten. Nach diesen zeigt stark dialysiertes Eiweiss keine Kataphorese. Zugabe von sehr geringen Mengen Säure oder Alkali zu dem dialysierten Eiweiss erteilt aber dem Eiweiss positive bzw. negative Ladung, was daraus zu ersehen ist, dass das Eiweiss in saurer Lösung kathodisch wandert und in alkalischer anodisch.

Gegen die Versuchsanordnung von HARDY und von PAULI wendet MICHAELIS ein, dass die Entstehung von saurer bzw. alkalischer Reaktion bei den Polen sich schwerlich vermeiden lässt. Deshalb wendet MICHAELIS eine solche Anordnung an, dass die Strecke, welche der Strom durchzulaufen hat, z. B. folgendermassen aufgeteilt wird[5]).

Anode Ag in NaCl-Lösung	Leitfähigkeits-Wasser	Stark dialysiertes Albumin	Leitfähigkeits-Wasser	Kathode Cu in $CuCl_2$
1	2	3	4	5

Bei der Anwendung einer solchen Anordnung soll das Auftreten schädlicher Reaktionsänderungen vermieden werden und die Diffusion der Salze aus den Räumen 1 und 5 in die mittleren Räume soll sehr gering sein. Nach dem

[1]) Ber. d. chem. Ges. 37, 1095 (1904).
[2]) Ann. Physik. 11, 902 (1903).
[3]) Journ. Physiol. 24, 288 (1899).
[4]) HOFM. Beitr. 7, 531 (1906); auch Bioch. Zeitschr. 18, 356 (1909).
[5]) Ebenda 16, 81; 19, 181 (1909).

Versuch wurde der Eiweissgehalt der Räume 2 und 4 untersucht und daraus die Wanderungsrichtung des Eiweisses bestimmt. Die Versuche von Michaelis zeigten nun, dass bei gut erhaltener neutraler Reaktion das Eiweiss stets eindeutig anodisch wanderte. Sobald aber die Albuminlösung mit einer Spur von Essigsäure versetzt wurde, wanderte das Eiweiss einsinnig rein kathodisch. Nach einer Ausführung von Michaelis kann man also zwischen der neutralen Reaktion des Wassers (Konzentration der H-Ionen = 10^{-7}) und der Reaktion der angewandten Essigsäurelösung (Konzentration der H-Ionen = 10^{-5}) einen Aziditätsgrad interpolieren, bei dem das Eiweiss keine bestimmte elektrische Ladung besitzt oder „isoelektrisch“ ist. In der Tat gelang es auch durch Mischen von saurem und basischem Natriumphosphat eine Lösung herzustellen, welche mit einer Wasserstoffkonzentrationskette (siehe Kap. 5) untersucht eine Konzentration der H-Ionen von rund 10^{-6} zeigte. Wurde eine solche Lösung im Überführungsapparat anstatt reinen Wassers angewandt, so stellte sich nach 24-stündiger Kataphorese heraus, dass das Eiweiss in beiden Richtungen gewandert war. Im isoelektrischen Punkt wandert also das Eiweiss anodisch und kathodisch, und man könnte sagen, dass die Lösung positiv und negativ geladene Teilchen enthält. Die Konzentration der H-Ionen im isoelektrischen Punkt wird schliesslich von Michaelis und seinen Mitarbeitern folgendermassen angegeben [1]):

Serumglobulin	$0{,}36 \cdot 10^{-5}$
Gliadin	$6 \cdot 10^{-10}$
Edestin	$1{,}3 \cdot 10^{-7}$
Stromasubstanz	$1 \cdot 10^{-5}$
Hämoglobin	$1{,}8 \cdot 10^{-7}$
Denat. Serumalbumin	$0{,}4 \cdot 10^{-5}$
Natives Serumalbumin	$2 \cdot 10^{-5}$
Gelatine	$2{,}5 \cdot 10^{-5}$
Kasein	$2{,}5 \cdot 10^{-5}$.

Der isoelektrische Punkt hat nach Michaelis die Bedeutung, dass die Eiweisskörper bei der fraglichen Konzentration der H-Ionen ihr Fällungsoptimum besitzen. Das denaturierte Serumalbumin fällt im isoelektrischen Punkte aus. Indessen geben Sörensen und Jürgensen an, dass die für die Ausfällung optimale Konzentration der H-Ionen wesentlich grösser ist als diejenige Konzentration, welche dem isoelektrischen Punkte entspricht [2]). Die für die Koagulation optimale Konzentration der H-Ionen ist nach Sörensen und Jürgensen die Konzentration, welche das in sich saure reine Protein, in reines Wasser aufgelöst, ergibt. Wenn dies der Fall ist, muss die optimale Fällungskonzentration der H-Ionen von der Konzentration des Eiweisses abhängig sein.

[1]) Bioch. Zeitschr. **28**, 193; **29**, 439 (1910); **33**, 456 (1911); **41**, 373 (1912); **47**, 260 (1912).

[2]) Bioch. Zeitschr. **31**, 397 (1911); siehe auch Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 1912.

Auch fanden SÖRENSEN und JÜRGENSEN, dass bei der Koagulation von Eiweiss eine Verminderung der Konzentration der H-Ionen eintritt, welche dieselben auf die Verminderung der Proteinkonzentration zurückführen. Indessen haben MICHAELIS und PECHSTEIN bezüglich des Kaseins für den isoelektrischen Punkt die Konzentration der H-Ionen $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ und für das Flockungsoptimum die Konzentration $2{,}4 \cdot 10^{-5}$ gefunden, welche Werte praktisch gleich sind[1]).

Unter anderen hydrophilen Kolloiden ist auch das Glykogen bezüglich der Wanderungsrichtung untersucht worden. GATIN-GRUŻEWSKA fand, dass dasselbe deutlich und regelmässig zur Anode wandert; an der Kathode wird die Lösung völlig frei von Glykogen[2]). Zur Anode wandern auch einer Angabe von COEHN zufolge Gerbsäure, Karamel und Stärke.

Brownsche Bewegung.

Wenn man im Mikroskope kleine, in einer Flüssigkeit suspendierte Teilchen beobachtet, so findet man bisweilen, dass dieselben anstatt je nach seiner Dichte zu fallen oder steigen, ganz und gar unregelmässige Bewegungen ausführen ohne jemals zu gänzlichem Stillstand zu kommen. Das Phänomen ist nach seinem Entdecker die BROWNsche Bewegung genannt worden[3]). Dieselbe ist auch bei den kolloiden Partikelchen zu beobachten. Bereits LINDER und PICTON beobachteten, dass kolloide Sulfidpartikel Bewegungen ausführen[4]), und nach der Erfindung des Ultramikroskops ist man imstande gewesen die Bewegung genauer zu studieren. Mit kolloidem Gold hat ZSIGMONDY beobachtet, dass die Bewegung nicht eine Folge von Konzentrationsänderungen durch Verdunstung sein kann und auch nicht von der Dauer und Intensität der Lichtbestrahlung. Kleine Partikelchen bewegen sich viel lebhafter als grosse; doch werden zuweilen auch grosse Teilchen angetroffen, welche sich lebhaft bewegen. Die Teilchen scheinen einander etwas zu beeinflussen, indem die Lebhaftigkeit der Bewegung durch Verdünnung der Goldlösung meist etwas abnimmt. Auch alte Goldlösungen können lebhafte Bewegungen zeigen[5]). SVEDBERG konnte nachweisen, dass die Bewegung von Silberteilchen auch im isoelektrischen Punkt, wo keine Kataphorese stattfand und die Teilchen folglich ungeladen waren, völlig normal war. Der isoelektrische Zustand wurde durch allmähliches Hinzufügen von Aluminiumsulfat hergestellt (siehe weiter unten)[6]).

Inzwischen hatte EINSTEIN (und auch v. SMOLUCHOWSKI) unter der Annahme, dass die BROWNsche Bewegung eine Teilerscheinung der allgemeinen Bewegung der Teilchen der

---

1) Bioch. Zeitschr. **47**, 260 (1912).
2) PFLÜGERS Arch. **108**, 287 (1904).
3) Edinb. Phil. Journ. **5**, 358 (1828); **8**, 41 (1830).
4) Journ. chem. Soc. **61**, 148 (1892).
5) Zur Erk. d. Koll.
6) Studien z. Lehre d. koll. Lösungen, Upsala 1907, S. 128.

Materie ist, aus welcher z. B. der Gasdruck und der osmotische Druck hergeleitet werden können, eine Formel für dieselbe berechnet. Die Formel lautet:

$$\lambda_x = \sqrt{\tau} \cdot \sqrt{\frac{R \cdot T}{N} \cdot \frac{1}{3\pi \cdot \eta \cdot P}},$$

wo λ_x die Projektion der mittleren Lageänderung eines Teilchens auf die x-Achse, τ die Zeit der Lageänderung, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, N die wirkliche Anzahl der Moleküle in einem Gram-Molekül, η die Viskosität des Mediums, P der Radius eines Teilchens und π die Kreiszahl bedeutet. Um die Gültigkeit der Formel zu prüfen und damit auch die molekularkinetische Grundlage derselben sind nun verschiedene Versuche ausgeführt worden. SVEDBERG hat die Lageänderung einzelner Partikelchen von derselben Grösse zu bestimmten Zeiten photographisch registriert. Hier war also ausser R und N auch P eine konstante Grösse und, da die Temperatur konstant gehalten wurde, auch T und η. Folglich bekam obige Formel folgendes Aussehen:

$$\lambda_x = \text{konst.} \sqrt{\tau}.$$

Folgende Tabelle enthält einige Resultate von SVEDBERGS Messungen [1]):

	Zeit in Sek.	λ_x beob. in μ	λ_x berechn. in μ	Anzahl Einzelwerte von λ_x
a	1	1,2	—	18
	2	1,6	1,7	17
	3	2,0	2,0	16
	4	2,4	2,4	15
	5	2,5	2,8	14
b	1	1,2	—	22
	2	1,5	1,6	21
	3	1,8	2,0	20
	4	2,4	2,3	19
c	1	4,0	—	49
	2	5,4	5,7	40
	3	6,2	6,9	35
	4	7,8	8,0	29

Zur selben Zeit wie SVEDBERG hat PERRIN dieselbe Frage behandelt[2]). Er führte Messungen über die Lageveränderungen von Gummigutti- und Mastixteilchen aus. Die Stellung eines Körnchens wurde in der Hellkammer von 1/2 Minute zu 1/2 Minute markiert. Da in der Formel von EINSTEIN λ_x und τ aus den Messungen erhalten wurden, waren alle in der Formel vorkommenden Grössen mit Ausnahme von N bekannt und N konnte folglich berechnet werden. In der Weise wurden mit sowohl Gummigutti- als Mastixteilchen Werte für N erhalten (Mittelwert = 71,5), welche mit auf andere Wege erhaltenen Zahlen leidlich übereinstimmen.

Auf Grund der Untersuchungen von PERRIN und von SVEDBERG ist anzunehmen, dass die molekularkinetischen Anschauungen, worauf die EINSTEINsche Formel sich gründet, ihre Gültigkeit besitzen auch für die BROWNsche Bewegung, und dass also für die gleichförmigen Suspensionen in sehr verdünntem Zustande die Gasgesetze sich anwenden lassen.

[1] Koll. Zeitschr. 7, 1 (1910).

[2]) Kolloidchemische Beihefte 1, 221 (1910).

Zustandsänderungen der Kolloide, Adsorption.

Die Reaktionen, in welchen kolloide Stoffe teilnehmen, bieten manche Ähnlichkeiten mit Prozessen, welche zwischen fein verteilten festen Stoffen und gelösten Substanzen sich abspielen. Schon lange ist es bekannt, dass z. B. Kohle aus Lösungen färbende Stoffe aufnimmt. Für solche Prozesse wird der Name Adsorption benutzt. Mit dieser Terminologie haben wir also zwischen Adsorption und Absorption zu unterscheiden. Der Unterschied zwischen beiden Ausdrücken geht aus folgender Ausführung hervor.

Wenn in einem Systeme zwei räumlich voneinander unterschiedene Bestandteile (Phasen) vorhanden sind, z. B. zwei nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten oder eine Flüssigkeit und ein festes Pulver, so können beim Zugeben eines neuen Stoffes verschiedene Fälle eintreffen, unter welchen wir besonders zwei ins Auge fassen wollen:

1. Der zugesetzte Stoff verteilt sich auf beide Phasen in der Weise, dass das Verhältnis zwischen dessen Konzentration in beiden dasselbe bleibt unabhängig von dessen Menge. Das klassische Beispiel diesen Falles ist die Verteilung von Bernsteinsäure zwischen Wasser und Äther, die von BERTHELOT und JUNGFLEISCH untersucht wurde[1]). Sind c_1 und c_2 die Mengen Bernsteinsäure nach eingetretenem Gleichgewicht in 100 ccm Wasser bzw. Äther, so gilt also die Regel $\frac{c_1}{c_2} = k$, wo k eine Konstante bedeutet, die von der Totalmenge Bernsteinsäure unabhängig ist. Dasselbe Gesetz hat sich auch für die Verteilung eines Gases zwischen einer gasförmigen und einer flüssigen Phase bewährt (HENRYs Absorptionsgesetz). Bei einer solchen Verteilung zwischen zwei Phasen spricht man von Absorption. In diesen Fällen fragt es sich um ein homogenes Durchdringen des absorbierenden Stoffes durch das absorbierte, und man sagt deshalb auch, dass die zugesetzte Substanz in den zwei Phasen aufgelöst ist.

2. Wenn kein homogenes Durchdringen stattfindet, spricht man dagegen von Adsorption. Es versteht sich von selbst, dass dies hauptsächlich bei der Aufnahme von gasförmigen oder aufgelösten Substanzen seitens fester Stoffe in Frage kommt. Es ist auch in solchen Fällen nicht ausgeschlossen, dass ein homogenes Durchdringen stattfinden kann, und es liegt in dem Falle eine sog. feste Lösung vor. Gewöhnlich geschieht aber die Aufnahme einer gelösten Substanz durch feste Stoffe z. B. Kohle in der Weise, dass aus einer schwachen Lösung prozentisch mehr aufgenommen wird als aus einer konzentrierten. Mit steigender Konzentration der Lösung nimmt die aufgenommene Menge prozentisch ab aber in absolutem Masse zu, so dass die absolute aufgenommene Menge oft einem Maximum (Sättigungsgrenze) sich nähert.

KÜSTER untersuchte die Aufnahme von Jod durch Stärke[2]). Es stellte

[1]) Ann. chim. phys. **26**, 396 (1872).

[2]) Ann. Chem. Pharm. **283**, 360 (1894).

sich heraus, dass die Verteilung von Jod zwischen der Stärke und der Lösung durch die Formel $c_1 = k . c_2^{\frac{1}{10}}$ ausgedrückt werden konnte, wo c_1 die Konzentration von Jod auf der Stärke und c_2 die in der Lösung nach eingetretenem Gleichgewicht bedeutet. G. C. SCHMIDT untersuchte die Verteilung von Jod zwischen Kohle und Lösung und fand für diesen Prozess die Formel $c_1 = k . c_2^{\frac{1}{4}}$, wo wie oben c_1 die Konzentration auf der festen Phase bedeutet[1]). APPLEYARD und WALKER haben die Aufnahme von organischen Säuren aus wässrigen und alkoholischen Lösungen durch Seide studiert[2]). Die Verteilung konnte durch eine Formel wiedergegeben werden, welche den eben angeführten ähnlich war. Überraschend ist es, dass die Verteilung von As_2O_3 zwischen frisch gefälltem Eisenhydroxyd und Wasserlösung auch einer solchen Formel folgt. Dieses wurde zuerst von W. BILTZ gefunden, der für die Verteilung die Formel $c_1 = 0{,}631 . c_2^{\frac{1}{5}}$ aufstellte wo c_1 die Konzentration von As_2O_3 auf dem Eisenhydroxyd und c_2 die in der Lösung bedeuten[3]). FREUNDLICH hat die Adsorption von hauptsächlich organischen Säuren und Halogenen aus verschiedenen Lösungsmitteln geprüft. Als Adsorptionsmittel (Adsorbens) wurde hauptsächlich Kohle angewandt[4]). Die Formel hat sich auch bei den Versuchen von FREUNDLICH bewährt. Am meisten findet man dieselbe in folgender Form:

$$\frac{x}{m} = k . c^{\frac{1}{n}} \quad . \; . \; . \; . \; 1.$$

Hier bedeutet x die Menge des absorbierten Stoffes nach eingetretenem Gleichgewicht, m die Menge des Adsorbens (also $\frac{x}{m}$ die „Konzentration" des adsorbierten Stoffes auf dem Adsorbens) und c die Konzentration des nicht adsorbierten Anteils in der Lösung. k und n sind Konstanten, und zwar hat es sich herausgestellt, dass n für fast alle Substanzen > 1 ist. Bezeichnet man mit a die Gesamtmenge gelöster und adsorbierter Substanz, so ist $c = \frac{a - x}{v}$, wo v das Volumen der Lösung bedeutet. Die obige Formel kann dann auch folgendermassen geschrieben werden:

$$\frac{x}{m} = k . \left(\frac{a - x}{v}\right)^{\frac{1}{n}} \quad . \; . \; . \; . \; . \; 2.$$

Die Formel ist rein empirisch und besagt, dass eine gegebene Menge Adsorbens aus einer schwachen Lösung verhältnismässig mehr aufnimmt als aus einer konzentrierteren. Graphisch lässt sich die Abhängigkeit der adsorbierten Menge von der Konzentration in der Lösung durch folgende Kurve wieder-

1) Zeitschr. physik. Chem. **15**, 56 (1894).
2) Journ. chem. soc. **69**, 1334 (1896).
3) Ber. d. chem. Ges. **37**, 3138 (1904); auch koll. Zeitschr. **7**, 273 (1911).
4) Kapillarchemie, Leipzig 1909.

geben, wo man sich die Werte von c auf der Abszisse und die von $\frac{x}{m}$ auf der Ordinate abgesetzt denken muss.

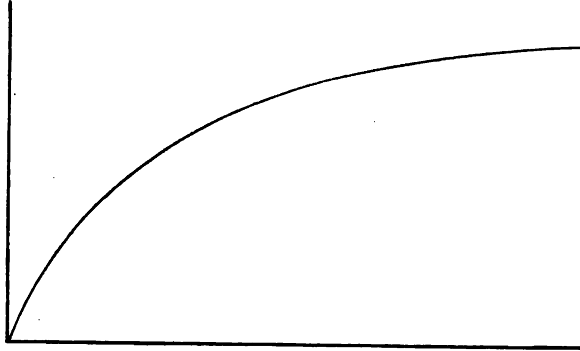


Fig. 2.

Logarithmieren wir die obige Gleichung 1, so ergibt sich

$$\log \frac{x}{m} = \log k + \frac{1}{n} . \log c \ldots 3.$$

Da hier k und n Konstante sind, während $\frac{x}{m}$ und c mit der Menge der zu adsorbierenden Substanz variieren, so müssen, wenn $\log \frac{x}{m}$ und log c auf die y- bezw. x-Achse eines Koordinatensystemes eingetragen werden, die Punkten, welche verschiedenen Konzentrationen entsprechen, auf einer geraden Linie liegen. Dies ist die einfachste und gewöhnlichste Weise die Gültigkeit der Formel 1 für einen gegebenen Fall zu prüfen. Aus der Formel 3 geht hervor, dass $\frac{1}{n}$ die Tangente des Winkels bedeutet, unter dem die Gerade die Abszisse schneidet, und log k die Entfernung des Schnittpunktes vom Origo.

Bei der von Freundlich untersuchten Adsorption von kristalloiden Substanzen stellte sich die endgültige Verteilung der Substanzen zwischen der festen und der flüssigen Phase (oder das schliessliche Gleichgewicht) rasch ein, und zwar wurde diese Verteilung dieselbe gleichgültig ob die Substanz am Anfang in der flüssigen oder der festen Phase enthalten war. Kürzer wird dies so ausgedrückt, dass das Gleichgewicht rasch von beiden Seiten sich erreichen lässt. Dies bedeutet anderseits, dass der Prozess leicht reversibel ist. Der Temperatureinfluss war bei Freundlichs Versuchen gering. Die Formel wurde ausreichend genug gefunden für verschiedene Lösungsmittel und auch für verschiedene adsorbierende Stoffe für den Fall, dass nur die Gesamtmenge der zu adsorbierenden Substanz variiert wurde. Später hat aber Morawitz gefunden, dass die Adsorptionsformel die tatsächlichen Verhältnisse nicht wiedergibt bei verhältnismässig kleinen Mengen Adsorbens, dass vielmehr unter solchen Verhältnissen bisweilen mit unveränderter Anfangskonzentration der gelösten Substanz und abnehmenden m-Werten (oder, was auf das-

selbe hinauskommt, mit unverändertem m-Wert und wachsendem c) eine Abnahme der $\frac{x}{m}$ Werte eintreten kann, was mit der Formel unvereinbar ist[1]).

Auch für die sog. substantive Färbung, d. h. diejenige, welche ohne Anwendung von Beizen stattfindet, ist nach zahlreichen Untersuchungen besonders von G. C. SCHMIDT[2]), APPLEYARD und WALKER[3]), GEORGIEVICS[4]), W. BILTZ[5]), FREUNDLICH und LOSEV[6]), BAYLISS[7]), PELET nnd GRAND[8]), PELET und JOLIVET[9]), FREUNDLICH und A. POSER[10]) dargetan worden, dass dieselbe der Adsorptionsformel im allgemeinen folgt.

Die organischen Farbstoffe sind meistens hochmolekulare Verbindungen, unter welchen man, insofern als sie in Wasser löslich sind, zwischen basischen und sauren unterscheidet. Die basischen Farbstoffe sind Salze von organischen Basen mit meist anorganischen Säuren. Die Basen werden in Lösung durch Gerbsäure gefällt. Die sauren Farbstoffe sind Salze von organischen Säuren mit anorganischen Basen und werden nicht durch Gerbsäure gefällt.

In bezug auf die Natur der Wasserlösungen haben FREUNDLICH und NEUMANN dieselben mit Rücksicht auf deren Diffusionsvermögen mit und ohne Membran sowie auf deren Verhalten unter dem Ultramikroskop folgende Klassen unterschieden[11]):

A. Wahre Lösungen in Wasser bilden Chrysoidin, Bismarckbraun, Alizarinrot, Auramin, Pyronin, Fluoreszein, Eosin, Thionin, Methylenblau, Safranin, Magdalarot. Pikrinsäure, Rhodanin.

B. Halbkolloide Lösungen in Wasser bilden Methylviolett, Kristallviolett, Fuchsin, Neufuchsin, Diamantfuchsin, Capriblau, Nilblau, Neutralrot.

C. Kolloide Lösungen in Wasser bilden Kongorot, Kongo-Echtblau, Benzopurpurin, Azoblau, Benzazurin, Diaminreinblau, wasserlösliches Anilinblau, Alkaliblau, wasserlösliches Indulin, Nachtblau.

Die letzte Klasse lässt sich wiederum in zwei Gruppen aufteilen, welche den Suspensionskolloiden und den Emulsionskolloiden entsprechen. Zu den Kennzeichen, welche diese zwei Gruppen unterscheiden und welche oben (S. 55 u. 56) angeführt wurden, fügen FREUNDLICH und NEUMANN noch, dass die Lösungen der Suspensionskolloide die gleiche Oberflächenspannung zeigen wie das Lösungsmittel, während die Emulsionskolloide die Oberflächenspannung erniedrigen. Aus dem Grunde wird z. B. das Kongorot in Wasserlösung zu den Suspensionskolloiden gerechnet und das Nachtblau zu den Emulsionskolloiden. —

Wenn also die Salze der Farbstoffe in Wasserlösung zum Teil den Kristalloiden, zum Teil den Kolloiden zuzurechnen sind, so haben nach MICHAELIS die meisten Farbbasen und sehr viele Farbsäuren in freiem Zustande, soweit man sie überhaupt in wässrige Lösung bringen kann, kolloiden Charakter[12]).

---

1) Koll. chem. Beihefte **1**, 30 (1910).
2) Zeitschr. physik. Chem. **15**, 60 (1894).
3) Journ. chem. soc. **69**, 1334 (1896).
4) Chemikerzeitung **26**, 139 (1902).
5) Ber. d. chem. Ges. **37**, 1772 (1904); **38**, 2963 (1905).
6) Zeitschr. physik. Chem. **59**, 284 (1907).
7) Bioch. Journ. **1**, 178 (1906).
8) Koll. Zeitschr. **2**, 41 (1907).
9) Ebenda **3**, 242 (1908).
10) Kolloidchem. Beih. **6**, 297 (1914).
11) Koll. Zeitschr. **3**, 80 (1908).
12) HOFMEISTERS Beitr. 8, 38 (1906).

Dem Gesagten zufolge kann die substantielle Färbung nunmehr als ein Adsorptionsprozess betrachtet werden. Es muss doch dabei bemerkt werden, dass diese Art von Adsorption in solchen Fällen, wo die Färbung waschecht ist, in einer wichtigen Beziehung von den bisher besprochenen Adsorptionsprozessen sich unterscheidet. Solche Färbungsprozesse sind nämlich nicht reversibel, da der Farbstoff nicht vom Faser entfernt werden kann. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Farbstoffe zum grossen Teil kolloide Stoffe sind, und auch wenn gewisse Farbstoffe in Wasserlösung als Kristalloide sich verhalten, liegt immerhin die Möglichkeit vor, dass dieselben auf der Faser ihre Natur ändern und wie Kolloide sich verhalten können. Hiermit hängt wahrscheinlich die Tatsache zusammen, dass bei der Färbung mit basischen Farbstoffen häufig eine Spaltung des Farbstoffes in Farbbase und Säure stattfindet, wobei die Farbbase von der Faser adsorbiert wird und die Säure nachher in der Lösung quantitativ nachgewiesen werden kann. Dies geschieht sowohl bei der Färbung von Faser[1]) wie bei der Aufnahme von Farbstoff seitens Kohle[2]). Besonders anschaulich hat MICHAELIS die Aufnahme von Farbbase unter Zurücklassen der Säure mit eosinsaurem Methylenblau nachgewiesen[3]). Wenn dieser Farbstoff auf Zellulose getröpfelt wird, bildet sich ein rein mit Methylenblau gefärbtes Zentrum, während die Eosinsäure weiter diffundiert. Die freien Farbbasen sind, wie oben erwähnt wurde, entweder in Wasser unlöslich oder treten dieselben meistens als Kolloide auf, wodurch wahrscheinlich das Irreversibelwerden des Färbungsprozesses für gewisse Fälle erklärt werden kann. Das Irreversibelwerden des Färbungsprozesses oder die Verfestigung des Farbstoffes an der Faser bietet mancherlei Ähnlichkeiten mit der Art und Weise, in welcher andere kolloide Substanzen durch feste Stoffe aufgenommen werden und welche weiter unten besprochen werden.

Unter dem Namen „anomale Adsorption" haben BILTZ und STEINER eine Erscheinung besprochen, welche bei der Adsorption von den basischen Farbstoffen Nachtblau und Viktoriablau in nicht dialysierter Form beobachtet wurde und darin bestand, dass bei unveränderter Menge Adsorbens und Anwendung von schwachen Farbstofflösungen die aufgenommene Menge anfangs normal mit der Konzentration der Farbstofflösung wuchs, aber dann in stärkeren Lösungen deutlich abnahm[4]). Auch andere Beobachtungen, nämlich von FREUNDLICH[5]) und von W. BILTZ und E. MARCUS[6]) geben ähnliche abnorme Adsorptionskurven. Vergl. auch die S. 77 besprochenen Versuche von MORAWITZ. Diese Erscheinung führen BILTZ und STEINER auf eine hydrolytische Spaltung des zu adsorbierenden Stoffes zurück, während A. LOTTERMOSER, der ein ähnliches

[1]) KNECHT, Ber. d. chem. Ges. **21**, 1556 (1888).

[2]) FREUNDLICH und LOSEV, Zeitschr. physik. Chem. **59**, 284 (1907).

[3]) PFLÜGERS Arch. **97** (1903).

[4]) Koll. Zeitschr. **7**, 113 (1910).

[5]) Zeitschr. physik. Chem. **73** (1910).

[6]) Zeitschr. anorg. Chem. **64** (1909).

Verhalten bei der Adsorption von Jodkalium durch Jodsilber observierte, als Ursache eine Zunahme der Teilchengrösse also eine Abnahme der Gesamtoberfläche des adsorbierenden Jodsilbers erkannte [1]). Nach BAYLISS sind die anwesenden Salze für die anomale Adsorption verantwortlich [2]). Die Adsorption von Farbstoffen beruht nämlich nach BAYLISS auf dem Ausgleich entgegengesetzter elektrischer Ladungen. Die elektronegative Faser adsorbiert die elektropositive Farbbase. Wird aber die elektrische Ladung der Faser durch die Aufnahme des Kations eines anwesenden Elektrolyts vermindert, so geht die Adsorption zurück. Da nun die zugesetzte Salzmenge für konzentriertere Farbstofflösungen grösser ist als für verdünnte, so wird die Salzwirkung im ersten Falle deutlicher als im letzteren.

Ein anderer industrieller Prozess, bei welchem Adsorptionserscheinungen mitwirken, ist die Gerbung. STIASNY hat wohl zuerst hierauf hingewiesen [3]). Bei der Gerbung hat man von kolloid-chemischem Standpunkte drei Vorgänge zu unterscheiden:

1. Die Verwandlung der Haut in Blösse, d. h. die gereinigte, enthaarte, für die Gerbung vorbereitete Haut. Dieser Prozess besteht theoretisch in der Ausgestaltung der Lederhaut zu einem besonders adsorptionskräftigen Gel.
2. Der eigentliche Gerbprozess. Bei diesem werden die Gerbstoffe (Tannin, Salze von Chrom, Aluminium oder Eisen) aus ihren kolloiden Lösungen durch die Haut adsorbiert.
3. Dann wird der adsorbierte Gerbstoff sekundär verändert, wobei er unlöslich wird, und der Gerbvorgang irreversibel sich gestaltet.

Die Aufnahme des Gerbstoffes durch Hautpulver folgt, wie Untersuchungen von v. SCHRÖDER gezeigt haben, der Adsorptionsformel [4]).

Von kolloidchemischem Standpunkte aus betrachtet würden also die Färbung und die Gerbung analoge Prozesse sein.

Die physikalisch-chemischen Prozesse der Färbung sind oben etwas eingehend behandelt worden, weil dieselben besser bekannt sind als ähnliche Prozesse, welche für den physiologischen Chemiker von ungemein grösserer Bedeutung sind. Hierher gehört die Aufnahme von Eiweisskörpern seitens fein pulverisierter fester Stoffe, welche bei vielen Pulvern beobachtet worden ist. LANDSTEINER und UHLIRZ haben bereits Messungsreihen über die Aufnahme von Euglobulin und anderen Eiweisskörpern durch Kaolin ausgeführt [5]). Bei der Adsorption von Euglobulin war die Aufnahme mit zunehmender Konzentration der Euglobulinlösung absolut gesteigert, aber relativ vermindert. Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin wurden durch Kaolin in demselben Masse adsorbiert, in dem sie durch Am_2SO_4 gefällt wurden. MICHAELIS und RONA haben mehrere Beobachtungen gemacht über die Entfernung von Eiweiss aus Lösungen durch fein verteilte feste Stoffe (Kohle, Eisenhydroxyd, Kaolin) [6])

[1]) Koll. Zeitschr. **9**, 135 (1911).
[2]) Ebenda **8**, 2 (1910).
[3]) Ebenda **2**, 257 (1908).
[4]) Koll. chem. Beihefte **1**, 1 (1909).
[5]) Zentralbl. Bakteriol. **40**, 266 (1905).
[6]) Bioch. Zeitschr. **5**, 365 (1907).

oder in der Flüssigkeit ausgefällte, suspendierte Stoffe (Mastix)[1]. Mit Hilfe grosser Mengen solcher Stoffe lässt sich z. B. aus dem Blutserum das Eiweiss quantitativ entfernen. Der Prozess ist bei geeigneter Reaktion praktisch irreversibel, und zwar gilt dies sowohl für den Fall, dass genuines Eiweiss aufgenommen wird wie für den Fall, dass die nächsten Spaltungsprodukte desselben, die Albumosen zur Adsorption gelangen. Wir finden also hier dieselbe Verfestigung des adsorbierten Stoffes auf dem Adsorbens, wie wir oben beim Färbungsprozess und bei der Gerbung besprochen haben. Dass die durch Mastix in irreversibler Weise aufgenommenen Albumosen nicht zerstört sind, geht daraus hervor, dass dieselben beim Auflösen des Harzes in Chloroform zum Teil wiedergewonnen werden. Ein anderer Teil geht aber mit dem Mastix in Lösung, was auf eine eigenartige Veränderung hindeutet, da Albumosen normal nicht in Chloroform löslich sind.

W. Biltz hat Bestimmungen über die Aufnahme von Eiweiss durch das Hydrogel von Eisenoxyd, Zellulose und Kaolin ausgeführt[2]. Die erhaltenen Kurven zeigen vielerlei Ähnlichkeit mit Adsorptionskurven. Der Prozess ist nach Biltz ein kontinuierlich in Abhängigkeit von der Konzentration der Lösung verlaufender Adsorptionsvorgang, der nur unvollkommen reversibel ist. Anwesende Salze sind nicht von sehr erheblichem Einfluss. Freundlich und A. Poser, welche die Adsorption von kolloidem Arsentrisulfid und Eisenhydroxydol seitens Tonerde, Bolus und Blutkohle untersuchten, fanden. dass die oben gegebene Adsorptionsformel in diesem Falle nicht gilt, sondern dass die reagierenden Stoffe unabhängig von der Wassermenge und den vorhandenen Proportionen annähernd in konstanten Verhältnissen sich verbinden[3].

Unter anderen Prozessen, welche als Adsorptionsvorgänge aufzufassen sind, sei die Aufnahme von $HgCl_2$ seitens Blutkörperchen erwähnt. Morawitz fand, dass diese Aufnahme durch die Adsorptionsformel ausgedrückt wird[4], und in Anschluss zu der starken Adsorbierbarkeit von $HgCl_2$ entwickelt Morawitz eine Theorie, nach welcher die Wirkung von Protoplasmagiften an deren Adsorbierbarkeit liegen soll[5]. Zu ähnlichen Resultaten sind in bezug auf die Giftigkeit von Seewasser für gewisse Tiere Wo. Ostwald und Dernoscheck gekommen[6]. Etwa dieselbe Ansicht mit Rücksicht auf den Mechanismus der Desinfektion hat auch Bechhold ausgesprochen, wobei er sich auf die Beobachtung Freundlichs[7] stützt, dass die Gegenwart von Phenylgruppen sowie von Halogenen in einer Substanz deren Adsorption begünstigen, während

[1] Bioch. Zeitschr. **2**, 219 (1906); **3**, 109; **4**, 11 (1907).
[2] Ebenda **23**, 27 (1910).
[3] Kolloidchem. Beih. **6**, 297 (1914).
[4] Koll. Zeitschr. **6**, 259 (1910).
[5] Koll. chem. Beihefte **1**, 317 (1910).
[6] Koll. Zeitschr. **6**, 297 (1910).
[7] Über die Adsorption in Lösungen, Leipzig 1906, S. 61.

Sulfogruppen nur schwach adsorbiert werden [1]). In der Tat haben EHRLICH und BECHHOLD durch Häufung von Phenylgruppen Stoffe von sehr starker Desinfektionswirkung erzielt und gerade die Einführung von Halogenen hat diese Wirkung sehr verstärkt. Dabei wurde auch gefunden, dass die Einführung der Sulfogruppe die Desinfektionswirkung ausserordentlich herabsetzt [2]). Dem gegenüber hebt REICHEL hervor, dass die Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Eiweiss ein konstantes Verhältnis aufweist, wie bei den Lösungen der Fall ist, dass also das Phenol bei der Desinfektion in der festen Phase (Bakterien) aufgelöst sein kann und dass folglich keine Adsorptioneerscheinung in diesem Falle vorzuliegen braucht [3]). In bezug auf die Frage nach der Desinfektion sei ferner bemerkt, dass nach R. O. HERZOG und R. BETZEL Silbernitrat und Chloroform durch Hefe nach der Adsorptionsformel aufgenommen werden [4]). Dieselben haben ausserdem noch gefunden, dass die Aufnahme seitens Hefezellen von Sublimat und Phenol innerhalb gewisser Grenzen der Adsorptionsformel folgt [5]). Es scheint nach dem Gesagten sehr wahrscheinlich, dass das erste Stadium der Desinfektion, bei welchem die Mikrobien das Gift aufnehmen, einen Adsorptionsprozess darstellt. Wenn dies der Fall ist, dann muss man auch erwarten, dass die Desinfektion aufgehoben oder jedenfalls vermindert werden muss durch andere Substanzen, welche wie die Mikrobien auch das Gift aufzunehmen vermögen. Mit Rücksicht hierauf sind Versuche von BECHHOLD und EHRLICH zu erwähnen, nach welchen gewisse Bakteriengifte auf Bouillonkulturen kräftig wirkten, aber auf Serumkulturen fast wirkungslos waren. Dies war z. B. der Fall mit Tetrachlor-o-Biphenol [6]). Später konnte BECHHOLD durch Filtrationsversuche zeigen (S. 64), dass ein Filter, das die Eiweisskörper des Serums vollkommen zurückhielt aber das Desinfiziens in wässriger Lösung durchliess, nur einem geringen Teil von dem Desinfiziens den Durchgang gewährte, wenn dasselbe im Serum aufgelöst war. Das Bakteriengift war durch die das Filter nicht durchdringende Bestandteile des Serums aufgenommen worden [7]).

Durch ultramikroskopische Beobachtungen der Lösungen der sog. Lipoide in organischen Lösungsmitteln, sowie durch Bestimmung des Dampfdruckes der Lösungen kommt LOEWE zu dem Schluss, dass die sog. Lipoide im allgemeinen in den genannten Lösungsmitteln als Kolloide sich verhalten. Eine Ausnahme bildet besonders das Cholesterin, welches mindestens zum Teil echt gelöst zu sein scheint. Die als Kolloide gelösten Substanzen (Kephalin, Cerebrosid, „Restlipoide") nehmen aus einer wässrigen Lösung Methylenblau nach der Adsorptionsformel auf. Anderseits ist mindestens beim Kephalin die Adsorption von der Menge des als Dispersionsmittel für das Kephalin benutzten Chloro-

[1]) BECHHOLD, Koll. Zeitschr. **5**, 22 (1909).
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **47**, 173 (1906).
[3]) Bioch. Zeitschr. **22**, 149 (1909).
[4]) Zeitschr. physiol. Chem. **67**, 309 (1910).
[5]) Ebenda **74**, 221 (1911).
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. **47**, 173 (1906).
[7]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, 316 (1907).

forms unabhängig[1]). Der Prozess war reversibel, was wahrscheinlich mit der Tatsache zusammenhängt, dass das Methylenblau in Wasser eine echte Lösung bildet.

Adsorption aus einer Lösung mehrerer Stoffe.

Hierüber liegen Untersuchungen von MICHAELIS und RONA vor, welche Forscher die gleichzeitige Adsorption von Essigsäure und Azeton an Kohle studierten[2]). Die Adsorption eines der beiden Stoffe wurde einerseits ohne die Gegenwart des anderen bestimmt, anderseits in Anwesenheit desselben. Es stellte sich heraus, dass einer der zwei Stoffe stets einen Teil des anderen von der Oberfläche der Kohle verdrängt, und zwar war die verdrängende Wirkung des einen Stoffes auf eine gegebene Menge des anderen um so grösser, je mehr vom ersteren zugegen war. Die verdrängende Wirkung sowie die Adsorption selbst wächst mit zunehmender Substanzmenge zunächst bedeutend, dann immer weniger. Die verdrängende Wirkung äquivalenter Mengen homologer Alkohole auf eine gegebene Menge Essigsäure stieg mit zunehmendem Molekulargewicht.

Über die gleichzeitige Adsorption verschiedener Stoffe haben auch FREUNDLICH und MASIUS Messungen ausgeführt[3]). Diese Forscher prüften mit Kohle Mischungen von Oxalsäure und Bernsteinsäure sowie von Oxalsäure und Benzoesäure. Die zwei ersten Säuren unterscheiden sich nur wenig voneinander in ihrer Adsorbierbarkeit, während von den zwei letzteren, wenn sie einzeln zugegen sind, die Benzoesäure viel stärker adsorbiert wird, als die Oxalsäure. Es ergab sich bei gleichzeitiger Adsorption folgendes: Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgt in kurzer Zeit. Die im Adsorptionsgleichgewicht aufgenommenen Säuremengen verhalten sich etwa wie die Adsorbierbarkeit der beiden Säuren, wenn sie in Lösung allein vorhanden sind. In dem Falle Oxalsäure-Bernsteinsäure wird also, wenn die beiden Säuren in äquivalenten Konzentrationen vorhanden sind, etwa äquivalente Mengen adsorbiert. Dagegen verdrängt die Benzoesäure sehr stark die Oxalsäure, da die Benzoesäure in reiner Lösung stärker adsorbiert wird als die Oxalsäure. Im Falle Oxalsäure-Bernsteinsäure verdrängt die in grösseren molekularen Konzentrationen vorhandene Säure sehr merkbar die andere. In der Mischung Oxalsäure-Benzoesäure wird erstere erheblich verdrängt, auch wenn ihre Konzentration die der letzteren stark überwiegt. Für den Stoff, dessen Adsorption durch die Gegenwart des anderen nur wenig gestört wird, gilt die Adsorptionskurve noch weitgehend; ebenso gilt sie, wenn zwei etwa gleich stark adsorbierbare Stoffe in etwa äquivalenten Konzentrationen anwesend sind. Neuerdings fanden RONA und v. TÓTH, dass der Traubenzucker von der Kohleoberfläche durch verschiedene Urethane verdrängt wird,

[1]) Bioch. Zeitschr. **42** (1912).
[2]) Ebenda **15**, 202 (1908).
[3]) VAN BEMMELENS Gedenkboek 1910, S. 88.

und dass die homologen Urethane hierbei um so wirksamer waren, je mehr dieselben die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigen[1]).

In diesem Zusammenhange mag auf die analogen Versuche von HEDIN hingewiesen werden, bei welchen durch Kohle adsorbierte Enzyme durch andere Stoffe von der Kohleoberfläche verdrängt und folglich in aktive Form überführt wurden (Kap. 4).

Theoretisches über die Adsorption.

Da wir nun zur Besprechung der theoretischen Unterlage der Adsorptionserscheinungen übergehen, so mag zunächst daran erinnert werden, dass der oben angeführte mathematische Ausdruck, an dem die Adsorptionserscheinungen mehr oder weniger sich anpassen, rein empirischer Natur ist und gar nichts über die theoretische Erklärung der Adsorptionsphänomene aussagt. In bezug hierauf sei sofort gesagt, dass irgendwelche befriedigende und leicht verständliche Erklärung noch nicht gegeben worden ist. Zunächst ist klar, dass es mindestens für solche Fälle, wo die Formel $\frac{x}{m} = k \cdot c^{\frac{1}{n}}$ gültig ist und $n > 1$, nicht um eine Auflösung der adsorbierten Substanz die Frage sein kann, weil in dem Falle die Formel die Form $\frac{x}{m} = k \cdot c$ annehmen würde (S. 75).

Um eine salzartige Verbindung zwischen dem Adsorbens und dem adsorbierten Stoff kann es auch nicht sich handeln. Einmal ist es höchst unwahrscheinlich und ohne Beispiel, dass z. B. Kohle, die zu den kräftigsten Adsorbentien gehört, Salze bildet, und zweitens fehlt die erste Bedingung, welche man bei den Salzen erfüllt zu finden gewohnt ist, besonders wenn dieselben, wie es hier der Fall ist, in fester Form vorhanden sind, nämlich konstante Proportionen zwischen den Bestandteilen. Zwar könnte man sich denken, dass die Verbindung in irgendwelcher Weise dissoziiert wäre, in welchem Falle konstante Proportionen nicht vorhanden zu sein brauchten. Einer solchen Auffassung steht wiederum die Adsorptionsformel in dem Wege. Für die reversiblen Adsorptionsprozesse (Adsorption von Kristalloiden) müsste dann die Formel der Gleichgewichtslage entsprechen. In dem Falle von Eisenhydroxyd und As_2O_3 würde die molekulare Konzentration von As_2O_3 auf dem Eisenhydroxyd (c_1) und in der Lösung (c_2) durch die Formel $c_1^5 = 0{,}631 \cdot c_2$ verbunden sein (S. 76). Dies würde bedeuten, dass 5 Moleküle der Eisenhydroxyd-As_2O_3-Verbindung unter Bildung von einem Moleküle $As_2 \cdot O_3$ dissoziiert werden, was wohl sehr unwahrscheinlich ist. Dann müsste als Faktor neben c_2 die molekulare Konzentration des freien Eisenhydroxyds in der Formel auch vorhanden sein. Wenn die Reaktionsformel $ab = a + b$ wäre, dann müsste nämlich das Gleichgewicht durch die Formel $[ab] = k \cdot [a] \cdot [b]$ angegeben sein, wo die eingeklammerten Buch-

[1]) Bioch. Zeitschr. 64, 288 (1914).

staben die molekularen Konzentrationen der Stoffe ab, a und b bedeuten. Hierzu kommt noch, dass viele Adsorptionsprozesse, nämlich diejenigen, bei welchen kolloide Substanzen adsorbiert werden, nicht oder nur unvollständig reversibel sind. Die Formel des Gleichgewichtes nach dem Massenwirkungsgesetz setzt aber im voraus, dass die Reaktion in beiden Richtungen vor sich gehen kann. Das Gleichgewicht ist erreicht, wenn der in der einen Richtung stattfindende Umsatz dem Umsatz in der entgegengesetzten Richtung gleich ist. Nun geht aber die Adsorption kolloider Substanzen nur in einer Richtung und von irgend welchem Gleichgewicht kann folglich nicht gesprochen werden.

Nach allem dem können folglich die Adsorptionserscheinungen weder auf Lösung noch auf gewöhnlichen chemischen Prozessen beruhen. Gewöhnlich nimmt man an, dass dieselben durch Oberflächenkräfte hervorgerufen werden, welche an der Berührungsfläche zweier Phasen eines Systemes auftreten. Hierauf haben bereits mehrere Forscher hingewiesen, wie G. C. Schmidt[1]), J. Traube[2]), Freundlich[3]) u. a.

In Anlehnung an die Ausführungen, welche S. 33 ff. in Zusammenhang mit Traubes Theorie über den Haftdruck gemacht wurden, sei hier nur daran erinnert, dass an der Berührungsfläche zwischen einem festen Körper und einer Flüssigkeit eine Oberflächenspannung besteht, welche als positiv anzusehen ist, d. h. dieselbe strebt die Berührungsfläche zu vermindern. Die hierdurch bedingte Oberflächenenergie ist das Produkt der Oberflächengrösse und der Oberflächenspannung. Als potentielle Energie strebt dieselbe einem Minimum zu, d. h. dieselbe sucht solche Veränderungen im System hervorzurufen, wodurch entweder die Oberflächenspannung oder die Grösse der Berührungsfläche der zwei Phasen vermindert werden kann.

Ist nun die eine Phase ein in einer Flüssigkeit suspendiertes Pulver oder kolloide Partikelchen, so kann, worauf wir weiter unten zurückkommen werden, die Berührungsfläche dadurch vermindert werden, dass kleinere Partikelchen zu grösseren sich vereinigen, wodurch Fällungserscheinungen hervortreten. Wenn aber die Zahl der Partikelchen und damit auch die Berührungsfläche der zwei Phasen unverändert bleibt, so kann die Oberflächenenergie nur durch Reduktion der Spannung an der Berührungsfläche vermindert werden. Wird daher die Spannung mit steigender Konzentration einer in der Flüssigkeit aufgelösten Substanz vermindert, so wird diese Substanz bestrebt sein, sich in der Berührungsfläche in grösserer Konzentration anzusammeln als in anderen Teilen der Flüssigkeit [Ostwald[4]), Freundlich[5])]. Dies wäre also die Ursache dazu, dass die gelöste Substanz durch das feste Pulver aufgenommen wird. Dass aus einer schwachen Lösung verhältnismässig mehr Substanz aufgenommen wird als aus

[1]) Zeitschr. physik. Chem. 15, 56 (1894).
[2]) Literatur Fussnote 2, S. 31.
[3]) Kapillarchemie, Leipzig 1909.
[4]) Lehrb. d. anorg. Chem. 2. Aufl. 1906, 2. Bd. 3. Teil S. 237.
[5]) Über Adsorption in Lösungen, S. 50—51.

einer konzentrierten, würde daran liegen, dass geringe Mengen die Spannung an der Berührungsfläche relativ stärker erniedrigen als grössere Mengen. Der Oberflächenenergie entgegen wirkt offenbar der osmotische Druck der Lösung, der die Homogenität der Lösung zu bewahren bestrebt ist. Bestimmend für die Adsorption ist also die Frage, ob die zu adsorbierende Substanz die Oberflächenspannung zwischen dem festen Pulver und das reine Lösungsmittel erniedrigt oder nicht. Wird die fragliche Spannung erniedrigt, erfolgt Adsorption, sonst nicht. Nun weiss man aber von der Oberflächenspannung fest-flüssig nur so viel, dass dieselbe positiv ist, aber sonst grosse Unterschiede aufweisen kann [OSTWALD [1]), HULETT [2])]. Da man also die Oberflächenspannung fest-flüssig nicht messen kann, hat TRAUBE versucht, für dieselbe die Oberflächenspannung der Lösung gegen Luft, welche für Messungen zugänglich ist, einzuführen (S. 34). Wie wir gefunden haben, werden gewisse Substanzen, welche die Oberflächenspannung gegen Luft erniedrigen, stark adsorbiert; aber für andere Fälle besteht keine solche Parallelität.

Da die Oberflächenenergie das Produkt aus Oberflächengrösse und Oberflächenspannung ist, wird es nach dieser Theorie leicht erklärlich, dass feine Pulver und kolloide Substanzen, welche gegen die Umgebung eine grosse Oberfläche besitzen, ceteris paribus ein grosses Adsorptionsvermögen besitzen müssen. Hieraus folgt, dass dasselbe Adsorbens je nach dessen verschiedenem physikalischem Zustande (Körnchengrösse oder Oberflächengrösse) ein verschiedenes Adsorptionsverhalten zeigen muss.

Neben der Oberflächenspannung kommt noch die elektrische Ladung der festen Partikel und der zu adsorbierenden Substanzen für die Adsorption mit in Betracht. In gewissen Fällen hat es sich nämlich herausgestellt, dass entgegengesetzt geladene feine Partikelchen miteinander sich verbinden können. MICHAELIS und RONA unterscheiden sogar zwischen mechanischer und elektrochemischer Adsorption [3]). Die Stoffe, welche mechanisch adsorbiert werden, erniedrigen die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft (Ausnahme: Zucker) [4]); die mechanische Adsorption soll reversibel sein und folglich zu einem wahren Gleichgewicht führen; ferner kann ein mechanisch adsorbierter Stoff durch einen anderen verdrängt werden. Zu den Substanzen, welche elektrochemisch adsorbiert werden, gehören eiweissartige Körper und Farbstoffe, welche irreversibel adsorbiert werden sollen. Bei der elektrochemischen Adsorption, welche zum Beispiel stattfinden kann, wenn Kaolin (elektronegativ) oder Eisenhydroxyd (elektropositiv) als Adsorbentien angewandt werden, ist ferner die Reaktion der Lösung von Bedeutung [5]). Kohle soll mechanisch adsorbieren und diese Adsorption ist sehr oft irreversibel (z. B. die Adsorption von Farbstoffen und von Eiweiss-

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **34**, 495 (1900).
[2]) Ebenda **37**, 385 (1901).
[3]) Bioch. Zeitschr. **15**, 196 (1908).
[4]) Ebenda **16**, 489 (1909).
[5]) Bioch. Zeitschr. **25**, 359 (1910).

körpern), was mit den von MICHAELIS und RONA angegebenen Eigenschaften der mechanischen Adsorption nicht übereinstimmt. Überhaupt dürfte es auch gegenwärtig schwierig sein einen konsequenten Unterschied zwischen mechanischer und elektrochemischer Adsorption durchzuführen. Näheres über die durch Ausgleich entgegengesetzter elektrischer Ladungen bewirkten Fällungserscheinungen kolloider Substanzen ist aus folgendem Abschnitt zu ersehen.

Ausfällung der Suspensionskolloide.

Zunächst mag daran erinnert werden, dass die Suspensionskolloide sehr unbeständige Sole oder disperse Systeme bilden. Dieselben können sogar spontan und ohne jedes Hinzutun ausflocken. Mit Rücksicht auf die fällenden kristalloiden Substanzen kann hervorgehoben werden, dass Nicht-Elektrolyte verhältnismässig unwirksam sind bei der Ausfällung von allen Arten von Kolloiden. Dagegen sind mindestens für die Suspensionskolloide die Elektrolyte vortreffliche Fällungsmittel, was darauf hinweist, dass die elektrischen Kräfte in irgendwelcher Weise bei den Fällungserscheinungen mitspielen. Die hierbei stattfindende Zustandsänderung — sehr oft Ausflockung genannt — kann nicht durch Entfernung des Fällungsmittels rückgängig gemacht werden; der Fällungsprozess ist folglich irreversibel. Das Ausflockungsvermögen eines Elektrolyts wird in der Weise bestimmt, dass die schwächste Konzentration — in Millimole (= 0,001 Grammolekül) pro Liter ausgedrückt — bestimmt wird, welche eben genügt um innerhalb einer gegebenen Zeit eine sichtbare Ausflockung hervorzurufen. Hierbei ist zu bemerken, dass auch die Konzentration des Kolloids von Bedeutung sein kann, insofern als eine konzentrierte Lösung unter sonst gleichen Umständen oft leichter Ausflockung ergibt als eine verdünnte. So ist z. B. die schwächste ausflockende Konzentration von NaCl in bezug auf Mastixsuspensionen annähernd umgekehrt proportional der Dichte der Suspension, die von HCl aber innerhalb weiter Grenzen von der Dichte der Suspension unabhängig[1]). Auch scheint es von Bedeutung zu sein, ob das Fällungsmittel auf einmal oder in Fraktionen zugegeben wird. Wie nämlich FREUNDLICH[2]) mit gewissen Suspensionskolloiden sowie HÖBER und GORDON[3]) mit Eiweiss gefunden haben, ist das fällende Vermögen einer Substanz geringer, wenn dieselbe langsam zugegeben wird, als wenn die ganze Menge auf einmal hinzugefügt wird. Im allgemeinen sind für die Ausflockung von Suspensionskolloiden sehr geringe Elektrolytmengen erforderlich.

Zuerst hat HARDY auf die Tatsache hingewiesen, dass bei der Ausflockung anodisch wandernder (negativer) Kolloide das Kation (positive Ion) des fällenden Elektrolyts die Hauptrolle spielt und bei kathodisch wandernden

---

[1]) MICHAELIS, PINCUSSOHN und RONA, Bioch. Zeitschr. **6**, 1 (1907).
[2]) Zeitschr. physik. Chem. **44**, 143 (1903).
[3]) HOFMEISTERs Beitr. **5**, 432 (1903).

(positiven) Kolloiden das Anion (negative Ion), ohne dass der Einfluss des Anions im ersten Falle und des Kations im letzten zu vernachlässigen wäre[1]). Diese Regel wird durch folgende Tabellen von HARDY über die ausflockende Konzentration von verschiedenen Säuren auf einerseits das elektronegative Mastix anderseits das positive Eisenhydroxyd beleuchtet. Da die Leitfähigkeit der Säuren praktisch der Konzentration der H-Ionen proportional ist, folgt aus der ersten Tabelle, dass Mastix etwa bei der gleichen Konzentration der H-Ionen gefällt wird, woraus anderseits zu schliessen ist, dass diese Ionen die bei der Ausflockung wirksamen sind. Aus der zweiten Tafel ergibt sich, dass Eisenhydroxyd bei Konzentrationen der H-Ionen gefällt wird, welche sehr grosse Unterschiede aufweisen, und diese Ionen können folglich nicht die Hauptrolle bei der Ausflockung spielen.

Mastix (negativ).

Ausflockende Konzentration			Leitfähigkeit $\times 10^{13}$
735,3	Millimole	Essigsäure	12,6
9,09	„	$^1/_2$ Oxalsäure	14,4
4,35	„	$^1/_2$ H_2SO_4	13,2
3,85	„	HCl	14,5
3,85	„	HNO_3	14,3

Eisenhydroxyd (positiv).

2	Millimole	$^1/_2$ Oxalsäure	3,4
2	„	$^1/_2$ H_2SO_4	6,8
555,5	„	HCl	1650
500	„	HNO_3	1589

In diesem Zusammenhang soll eine Beobachtung von LINDER und PICTON besprochen werden, nach welcher bei der Fällung von As_2S_3 mit Hilfe von $BaCl_2$ Baryum in den Flocken enthalten blieb, während in der Lösung eine entsprechende Menge HCl zurückgelassen wurde[2]). Das Baryum kann aus dem Niederschlag nicht ausgewaschen werden, wohl aber durch Behandeln mit z. B. $CaCl_2$ gegen Ca ausgewechselt werden. Nach Versuchen von WHITNEY und OBER wird beim Ausflocken von As_2S_3 mit Hilfe von KCl, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$ das entsprechende Kation im Niederschlage zurückgehalten und zwar in etwa äquivalenten Mengen[3]). Beim Ausflocken eines positiven Sols wird entsprechend Anion mitgefällt (LINDER und PICTON). Indessen sind alle Ionen der gleichen elektrischen Ladung unter sich als fällungserregende Faktoren nicht gleichwertig. Einmal ist nach FREUNDLICH die Wanderungsgeschwindigkeit von Bedeutung, indem gleich stark dissoziierte Stoffe, welche dasselbe Anion und verschiedene Kationen enthalten, geringe Verschiedenheiten des Fällungsvermögens aufweisen, welche der Wanderungsgeschwindigkeit der Kationen einigermassen parallel gehen, was aus folgender Tabelle von FREUNDLICH hervorgeht[4]).

[1]) Zeitschr. physik. Chem. 33, 385 (1900).
[2]) Journ. chem. soc. 67, 63 (1895).
[3]) Zeitschr. physik. Chem. 39, 633 (1902).
[4]) Ebenda 44, 135 (1903).

As_2S_3 (negativ)

Fällende Konz.		Wanderungsgeschwindigkeit	
HCl	42,9 Millimole	H =	318
KCl	69,1	K	64,67
NaCl	71,2	Na	43,55
LiCl	81,5	Li	33,44
$\frac{1}{2}$ H_2SO_4	42,0	H	318
$\frac{1}{2}$ K_2SO_4	91,5	K	64,67
$\frac{1}{2}$ Li_2SO_4	99,8	Li	33,44.

Das Fällungsvermögen scheint also mit der Wanderungsgechwindigkeit des fällenden Ions zu steigen.

Zweitens liegt das Fällungsvermögen auch an der Wertigkeit der Ionen und zwar steigt dasselbe sehr stark mit der Wertigkeit, was zuerst von H. SCHULZE nachgewiesen wurde[1]); dieselbe wurde u. a. auch von HARDY bestätigt[2]) und sie wird besonders durch folgende von FREUNDLICH ausgeführte Versuche zum Ausdruck gebracht[3]).

As_2S_3 (negativ)

	Fällende Konz.		Fällende Konz.
$\frac{K_2SO_4}{2}$	65,6 Millimole	$MgCl_2$	0,717 Millimole
KCl	49,5	$MgSO_4$	0,810
KNO_3	50,0	$CaCl_2$	0,649
NaCl	51,0	$SrCl_2$	0,635
LiCl	58,4	$BaCl_2$	0,691
$\frac{H_2SO_4}{2}$	30,1	$Ba(NO_3)_2$	0,687
HCl	30,8	$ZnCl_2$	0,685
		$UrO_2(NO_3)_2$	0,642
		$AlCl_3$	0,0932
		$Al(NO_3)_3$	0,0982.

Die fällende Wirkung von Anionen auf ein positives Hydrosol ist aus folgender Tafel von FREUNDLICH zu ersehen:

Eisenhydroxyd (positiv)

	Fällende Konz.		Fällende Konz.
KCl	9,03 Millimole	K_2SO_4	0,204 Millimole
KNO_3	11,9	$TlSO_4$	0,219
NaCl	9,25	$MgSO_4$	0,217
$\frac{BaCl_2}{2}$	9,64	$K_2Cr_2O_7$	0,194

[1]) Journ. prakt. Chem. **25**, 431 (1882).
[2]) Proc. roy. soc. **66**, 110 (1899).
[3]) Koll. Zeitschr. **1**, 289 (1907).

Indessen kommen Fällungserscheinungen vor, welche durch die oben gegebene Wertigkeitsregel nicht erklärt werden können, und FREUNDLICH ergänzt daher die Regel folgendermassen[1]):

Bei einem negativen Sol steigt die fällende Wirkung stark mit der Wertigkeit der Kationen; gleichwertige Kationen wirken in äquivalenten Mengen ungefähr gleich stark flockend; H-Ionen, die Ionen der Schwermetalle und organische Kationen haben viel kleinere Fällungskonzentrationen (also stärkeres Fällungsvermögen) als es ihrer Wertigkeit entspricht; OH-Ionen und organische Anionen wirken den fällenden Eigenschaften der Kationen entgegen.

Umgekehrt steigt bei einem positiven Sol die fällende Wirkung mit der Wertigkeit der Anionen; äquivalente Mengen gleichwertiger Anionen wirken etwa gleich stark; OH-Ionen und organische Anionen haben viel kleinere Fällungskonzentrationen als es ihrer Wertigkeit entspricht. H-Ionen und organische Kationen wirken den fällenden Eigenschaften der Anionen entgegen.

Mit Rücksicht auf die Fällbarkeit von Suspensionskolloiden bleibt noch übrig die sogen. unregelmässigen Reihen zu berücksichtigen. Diese Erscheinung, welche zuerst von NEISSER und FRIEDEMAN beschrieben wurde[2]), äussert sich darin, dass die Fällbarkeit einer Suspension innerhalb eines gewissen Konzentrationsgebietes des Fällungsmittels aufhört. Für die Ausflockung von Mastix durch Ferrinitrat fanden NEISSER und FRIEDEMAN folgende Ergebnisse, wobei + Ausflockung bedeutet und 0 keine Wirkung:

$Fe(NO_3)_3$ normal Lösung	Urspr. Emulsion	1/5 der ursprüngl. Emulsion	1/25 der ursprüngl. Emulsion
0,000025	0	0	0
0,00005	0	0	+++
0,0001	0	0	+++
0,00025	0	+++	+++
0,0005	+	+++	+++
0,001	+++	+	0
0,0025	+++	0	0
0,005	++	0	0
0,01	0	0	0
0,025	0	0	0
0,05	+	0	0
0,1	+++	+++	0
0,25	+++	+++	+++
0,5	+++	+++	+++
1	+++	+++	+++

Weitere Beobachtungen über unregelmässige Reihen sind von BUXTON

[1]) Koll. Zeitschr. 1, 323 (1907).

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 11.

veröffentlicht worden[1]) sowie auch von Porges und Neubauer[2]). Die letzteren arbeiteten mit Lezithinsuspensionen, welche nach ihren Ergebnissen am ehesten den hydrophilen Kolloiden zuzurechnen sein dürften.

In ähnlicher Weise wie die Suspensionskolloide werden auch andere in Wasser aufgeschlämmte fein verteilte Stoffe ausgeflockt. So fand Schulze, dass Trübungen von Tonteilchen mit klärenden Zusätzen (Alaun, Kalk) einen voluminöseren Bodensatz geben als ohne solche[3]). Schloessing beobachtete dass Tontrübungen, welche sonst monatelang nicht sedimentierten, durch minimale Mengen von Kalk oder Magnesia in 24—48 Stunden gefällt wurden[4]). Derselbe wies auf die wesentliche Rolle hin, welche die Salze des Seewassers bei der Sedimentation des einfliessenden, getrübten Flusswassers spielen müssen (Deltabildung).

Mit Rücksicht auf die oben erwähnten Verhältnisse, unter welchen die Suspensionskolloide durch Elektrolyte ausgeflockt werden, ist das gegenseitige Fällungsvermögen von Suspensionskolloiden von erheblichem Interesse. Nach dem Gesagten können die Kolloide als Träger der Elektrizität betrachtet werden, und es hat sich auch herausgestellt, dass entgegengesetzt geladene Kolloide einander ausfällen können. Diese Regel wurde zuerst von Linder und Picton aufgestellt[5]) und ist seitdem von verschiedenen Forschern bestätigt worden. Besonders hat W. Biltz systematische Untersuchungen hierüber angestellt, wobei auch konstatiert wurde, dass gleichartig geladene Kolloide sich nicht ausfällen[6]). Zur gegenseitigen völligen Ausfällung elektrisch entgegengesetzt geladener Kolloide ist die Innehaltung bestimmter Mengenverhältnisse nötig. Bei der Einwirkung der zwei Kolloide aufeinander in wechselnden Mengenverhältnissen ist ein Optimum der Fällungswirkung zu bemerken; beim Überschreiten der günstigsten Fällungsbedingungen nach beiden Seiten findet überhaupt keine Fällung statt. Bezüglich dieser Frage sind noch die Arbeiten von Buxton und Teague zu berücksichtigen[7]). Nach Buxton und Teague ist die gegenseitige Ausflockung vollständig und die Ausflockungszone eng in demselben Masse als die zwei Stoffe ausgeprägte kolloide Eigenschaften besitzen (oder eine ausgesprochene Ladung zeigen). In Übereinstimmung mit dieser Regel fällen einander die Suspensionskolloide sehr vollständig innerhalb eines engen Konzentrationsbereiches, während die hydrophilen Kolloide nur unvollständig gefällt werden und der Bezirk, wo diese Ausfällung stattfindet ziemlich weit ist.

In Analogie mit dem gegenseitigen Fällungsvermögen von Kolloiden nimmt W. Biltz an, dass das besonders grosse Vermögen der meisten Schwer-

[1]) Koll. Zeitschr. **5**, 138 (1909).
[2]) Bioch. Zeitschr. **7**, 152 (1908).
[3]) Ann. Phys. **129**, 366 (1866).
[4]) Compt. Rend. **70**. 1345 (1870).
[5]) Journ. chem. soc. **71**, 572 (1897).
[6]) Ber. d. chem. Ges. **37**, 1905 (1904).
[7]) Koll. Zeitschr. **2**, Suppl.-Heft **2**, XLVI. (1908).

metallsalze Kolloide auszufällen an den hydrolytisch abgespaltenen und kolloid aufgelösten Metallhydroxyden liegt. Mit dieser Annahme stimmt die Tatsache gut überein, dass ein Überschuss des fällenden Metallsalzes in gewissen Fällen den einmal gebildeten Niederschlag wieder auflöst. Dies ist z. B. der Fall bei der Ausfällung von Eiweiss mit Hilfe von neutralem oder basischem Bleiazetat. Das Wiederauflösen des einmal gebildeten Niederschlages beweist offenbar nicht, dass der Fällungsprozess reversibel verläuft. Das Auflösen geschieht nämlich auf Zugeben von neuen Mengen Fällungsmittel, und es kommt also ein neuer auf den Zustand der gefällten Körper einwirkender Faktor hinzu. Ob dieses Wiederauflösen der Fällung mit dem Ausbleiben des Niederschlages innerhalb eines gewissen Konzentrationsbereiches in den sogen. unregelmässigen Reihen (S. 90) in Zusammenhang steht, muss dahingestellt bleiben. Eigentlich könnte man sich wohl vorstellen, dass beim Ausflocken von Mastix mit Ferrinitrat im S. 90 angeführten Versuch auch kolloides Eisenhydroxyd mitspielt nach der eben besprochenen Ansicht von Biltz. In dem Falle wäre auch die Ausflockung von Mastix ein Fall von gegenseitiger Ausfällung zweier Kolloide und das Ausbleiben des Niederschlages bei Zusatz von mehr Ferrinitrat könnte daran liegen. Doch bliebe auch in diesem Falle das Wiederauftreten des Niederschlages auf Zugabe von noch mehr Ferrinitrat unaufgeklärt.

Schutzkolloide.

Gewisse hydrophile Kolloide, welche nach dem bereits Gesagten nur schwer durch Elektrolyte fällbar sind, besitzen das Vermögen Suspensionskolloide gegen die fällende Wirkung der Elektrolyte zu schützen. Zunächst haben E. v. Meyer und Lottermoser bei Silberhydrosol gefunden, dass die Gegenwart von Eiweisssubstanzen die Ausflockung durch Elektrolyte hindert[1]. Dann hat Zsigmondy die relative Wirkung der schützenden Kolloide untersucht und dabei beträchtliche Unterschiede gefunden[2]. Diejenige Anzahl von Milligrammen Kolloid, welche eben nicht mehr ausreichte, um 10 ccm einer für den Zweck hergestellten Goldlösung (0,0053—0,0058 %) gegen die Wirkung von 1 ccm 10 % NaCl-Lösung zu schützen, wurde als Goldzahl des betreffenden Kolloids bezeichnet. Am besten schützt Leim; dann kommen an die Reihe Hausenblase, Kasein, Eieralbumin, Gummiarabikum, Karagheen, Dextrin, Stärke. In der gleichen Weise werden auch kolloide Sulfide (As_2S_3, Sb_2S_3, CdS) gegen Elektrolyteinflüsse geschützt, wie A. Müller und Artmann gezeigt haben[3]. Auch anorganische Kolloide können als Schutzkolloide dienen. So wies W. Biltz nach, dass Zirkoniumhydroxyd Gold besser zu schützen vermag als sogar Leim[4].

[1]) Journ. prakt. Chem. (2), **56**, 241 (1897).

[2]) Zeitschr. analyt. Chem. **40**, 697 (1901).

[3]) Österr. Chem. Ztg. **7**, 149 (1904)

[4]) Ber. d. chem. Gesellsch. **35**, 4431 (1902).

Durch Zusatz von organischen Schutzkolloiden kann die sonst irreversibel verlaufende Eintrocknung von anorganischen Kolloiden reversibel geleitet werden, indem der trockene Rückstand sich wieder in Wasser löst. Hierauf beruht die Anwendung der Schutzwirkung zur Herstellung haltbarer anorganischer Hydrosole, die sich in zahlreichen Fällen bewährt hat.

Nach BECHHOLD wird auch die Filtrierbarkeit von Suspensionskolloiden durch Kollodiumfiltra beim Zugeben von organischen Kolloiden erhöht [1]). Auch dürfte es allgemein bekannt sein, dass gewisse pulverförmige Substanzen (z. B. Kohle) in Gegenwart von Eiweissstoffen leichter durch ein Filter passieren als ohne Eiweiss.

Die Wirkung der Schutzkolloide wird gewöhnlich nach einer Theorie von QUINCKE auf die gegenseitigen Oberflächenspannungen der beteiligten Stoffe zurückgeführt [2]), und der Prozess gehört nach dieser Theorie zu den bereits besprochenen Adsorptionserscheinungen. Nach der Theorie breitet sich unter gewissen Bedingungen das Schutzkolloid wie eine Hülle um die zu schützenden Teilchen aus. Hierdurch nimmt das Ganze die Eigenschaften des Schutzkolloids an und wird infolgedessen ebensowenig wie das Schutzkolloid durch Elektrolyte gefällt; beim Filtrieren wirkt das Schutzkolloid gewissermassen wie ein Schmiermittel. Diese Theorie der Kolloidumhüllung hat eine gewisse Stütze in Versuchen von MICHAELIS und PINCUSSOHN erhalten. Diese Forscher fanden nämlich, dass wenn Suspensionen von Indophenol und Mastix miteinander vermischt werden, die ultramikroskopisch wahrnehmbaren Teilchen an Zahl abnehmen; nach dem Mischen kommen die physikalischen Eigenschaften des Indophenols (Pseudofluoreszens, positive Kataphorese) nicht mehr zum Vorschein [3]).

Theoretisches über die Ausflockung der Suspensionskolloide.

Zum mindesten für die Suspensionskolloide dürfte es wohl ausser Zweifel gestellt sein, dass dieselben einerseits durch Ionengattungen, die eine elektrische Ladung tragen, welche der der Kolloidteilchen entgegengesetzt ist, anderseits durch andere Kolloide entgegengesetztes Ladungssinnes ausgeflockt werden. Dieser Tatsache trägt die Theorie von HARDY Rechnung, nach welcher die Ausflockung ein Neutralisationsvorgang ist, bei welchem die Ladung des Kolloids eben neutralisiert wird und das Kolloid deswegen ausfällt [4]). Das Gemisch, welches bei der Fällung entsteht, hat sich nämlich als elektrisch neutral (isoelektrisch) erwiesen, indem die gefällten Teilchen keine Kataphorese zeigen. In dieser Weise wird es auch leicht verständlich, dass mehrwertige Ionen stärker fällend

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, 301 (1907).
[2]) Ann. Phys. (3) **35**, S. 580 (1888).
[3]) Bioch. Zeitschr. **2**, 251 (1907).
[4]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, 385 (1900).

wirken als einwertige, da die elektrische Ladung von z. B. dreiwertigen Ionen dreimal so gross ist wie die der einwertigen. Sonst könnte auch das grössere Fällungsvermögen mehrwertiger Ionen auf die grössere hydrolytische Spaltung der Salze zurückgeführt werden (S. 92).

Den Mechanismus der in der HARDYschen Theorie angenommenen Ausfällung der isoelektrischen Lösung erklärt BREDIG folgendermassen [1]). An der Grenze zwischen suspendierten Teilchen und Lösungsmittel herrscht eine gewisse Oberflächenspannung, welche bestrebt ist, die gesamte Berührungsfläche zwischen den zwei Medien zu verkleinern, was dadurch geschehen kann, dass kleine Teilchen sich zu grösseren vereinigen, wodurch anderseits Ausflockung herbeigeführt wird. Der Oberflächenspannung entgegen wirkt die elektrische Ladung der Teilchen, infolge welcher gleichsinnig geladene Teilchen einander abstossen. Wird die elektrische Ladung aufgehoben, was im isoelektrischen Punkt geschieht, erreicht die Oberflächenspannung ihren grössten Wert und die günstigen Bedingungen für die Ausflockung werden hergestellt.

Die Richtigkeit der Behauptung HARDYS, dass Ausflockung eben in dem isoelektrischen Zustand der Teilchen erfolgt, wird von BILLITZER auf Grund besonderer Versuche bestritten. Das Isoelektrischwerden der Teilchen genügt nicht um die Ausflockung herbeizuführen. Kolloides Platin kann sogar durch Zugeben von Alkohol umgeladen werden (S. 71) ohne dass Ausflockung erfolgt. Bestimmend für das Zustandekommen der Ausflockung ist ausser der elektrischen Entladung noch die Grösse der gebildeten Teilchenkomplexe. BILLITZER nimmt an, dass die Ionen eine viel grössere Ladung besitzen als die Kolloidteilchen. Ein Ion wird also entgegengesetzt geladene Kolloidteilchen um sich ansammeln, und während dieses Neutralisationsprozesses kann es eintreffen, dass der ganze Komplex eine solche Grösse erreicht, dass er sichtbar wird und infolge der Schwerkraft zum Boden sinkt.

Im allgemeinen lässt sich sagen, dass die Stabilität eines Kolloids um so grösser ist, je kleiner cet. par. seine Teilchen sind; denn die Wahrscheinlichkeit, dass eine für die Ausflockung genügende Zahl von Teilchen zusammengeführt werden kann, ist dann geringer. Bei gleicher Teilchengrösse wird die Stabilität eines Kolloids von der Grösse der Ladung abhängen, welche die Teilchen tragen. Allzu schwach und sehr stark geladene Kolloide werden relativ am stabilsten sein; die ersten wegen der grossen Zahl, die ein Ion um sich sammeln muss, damit Ausflockung folgt, die zweiten weil die für das Neutralisieren nötige Zahl von Teilchen vielleicht so gering ist, dass die für Ausflockung nötige Grösse des Komplexes nicht erreicht wird [2]). Nach der Theorie von BILLITZER müssen also die ausgeflockten Kolloidteilchen diejenigen Ionen einschliessen, durch welche die Ausflockung herbeigeführt wurde. Wie wir gesehen haben, stimmt dies mit gefundenen Tatsachen überein (S. 88).

[1]) Anorganische Fermente 1901, 15.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **45**, 327 (1904); **51**, 129 (1905); auch Ber. Akad. Wien. **113**, 1159(1905).

Demselben Verhalten trägt auch eine andere Theorie, welche von FREUNDLICH vertreten wird, Rechnung. Nach derselben wäre die Ausflockung als ein Adsorptionsvorgang zu betrachten; dabei kommt für das Fällungsvermögen eines Elektrolyts einerseits die elektrische Ladung der fällenden Ionen in Betracht, anderseits auch die Fähigkeit des zu fällenden Kolloids dieselben zu adsorbieren [1]). Für diese Ansicht spricht ein gewisser Parallelismus zwischen Adsorbierbarkeit und fällender Wirkung. Diesen Parallelismus hat FREUNDLICH in der Weise darzutun versucht, dass für die untersuchten Stoffe in der gleichen molekularen Konzentration einerseits die Konzentration auf der Kohle $\left(\frac{x}{m}\right)$ (S. 76) bei Adsorptionsversuchen bestimmt wurde, anderseits die minimale fällende Konzentration für ein Arsentrisulfidsol.

	$\frac{x}{m}$ in Millimole pro Gramm Blutkohle.	Min. fäll. Konz. in Millimole pro Liter.
KCl	0,01	49,5
Guanidinnitrat	0,27	10,4
Anilinchlorid	0,416	2,52
$\frac{\text{Toluidinsulfat}}{2}$	0,638	1,71
p-Chloranilinchlorid	1,33	1,08
Neufuchsin	3,16	0,114.

Es muss bemerkt werden, dass nach FREUNDLICH die Reihenfolge, in welcher verschiedene Stoffe adsorbiert werden, für verschiedene adsorbierende Stoffe die gleiche sein soll [2]). Im obigen Versuche würde also die Kohle die Stoffe in derselben Reihenfolge adsorbieren wie das Arsentrisulfidsol. Zwischen der Kolloidfällung und der Adsorption von Schwermetallsalzen bestehen nach MORAWITZ insofern Beziehungen, als die stark absorbierbaren Salze auch stark kolloidfällend wirken [3]). Ähnliche Resultate bekam auch N. ISHIZAKA mit $Al(OH)_3$ Sol und einer Anzahl Salze [4]).

Das Zustandedommen der elektrischen Ladung der kolloiden Teilchen denkt man sich im allgemeinen in der Weise, dass die positiven Kolloide negative OH-Ionen und negative Kolloide positive H-Ionen in irgendwelcher (nicht leicht verständlichen) Weise abdissoziieren; der Rest des Kolloids bekommt dadurch eine der Ladung der abdissoziierten Ionengattung entgegengesetzte elektrische Ladung. Die Tatsache, dass die positiven Kolloide durch OH-Ionen (Alkalien) und negative durch H-Ionen (Säuren) gefällt werden, erklärt MICHAELIS in der Weise, dass in beiden Fällen die angenommene Dissoziation zurück-

[1]) Koll. Zeitschr. 1, 321 (1907).
[2]) Über Adsorption in Lösungen, S. 83; auch Zeitschr. physik. Chem. 59, 284 (1907).
[3]) Koll. chem. Beihefte, 1, 301 (1910).
[4]) Zeitschr. physik. Chem. 83, 97 (1913).

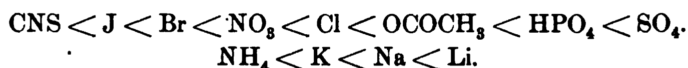
gedrängt wird. Anderseits soll nach MICHAELIS die Löslichkeit in elektrisch neutralem Zustande (im isoelektrischen Punkt) (S. 72) die geringste sein. Daneben findet aber auch nach MICHAELIS bei Zusatz von Elektrolyten eine Adsorption von entgegengesetzt geladenen Ionen seitens der kolloiden Teilchen (im Sinne FREUNDLICHS) statt [1]).

Ausfällung von Eiweiss durch Elektrolyte.

Unter den hydrophilen Kolloiden sind fast nur die Eiweisskörper auf ihre Fällbarkeit durch Elektrolyte systematisch untersucht worden. Zunächst mag daran erinnert werden, dass das Eiweiss in stark dialysierter Form anodisch wandert, also negativ geladen ist. Mit Säure versetzt nimmt so behandeltes Eiweiss positive Ladung an und mit Alkali versetzt behält es die negative Ladung. Über den isoelektrischen Punkt und über die Fällungsverhältnisse des Eiweisses im isoelektrischen Zustande siehe S. 72.

Die Salze der Alkalien fällen nach dem oben Gesagten die Suspensionskolloide bereits bei schwacher Konzentration. Gegen die hydrophilen Kolloide verhalten sich aber die Salze ganz verschieden. Zum Teil mag wohl dies darin seinen Grund haben, dass die hydrophilen Kolloide viel weniger als die Suspensionskolloide eine ausgesprochene elektrische Ladung besitzen. Indessen wird auch das Eiweiss vielfach durch Alkalisalze aus seinen Lösungen gefällt. Aber dafür sind erstens meist beträchtliche Konzentrationen erforderlich und zweitens sind die Niederschläge des nativen Eiweisses wieder in Wasser löslich im Gegensatz zu denjenigen der Suspensionskolloide. Der Fällungsprozess ist also umkehrbar. In bezug auf die Fähigkeit verschiedener Alkalisalze fällend zu wirken sind gewisse Gesetzmässigkeiten aufgefunden worden, die aber keiner allgemeinen Regel sich unterordnen lassen.

Durch Vergleichen der eben fällenden molekularen Konzentrationen verschiedener Salze, wobei einerseits dasselbe Anion mit verschiedenen Kationen verbunden anderseits dasselbe Kation mit wechselnden Anionen kombiniert geprüft wurde, hat PAULI die verschiedenen Anionen und Kationen in folgende Reihenfolgen steigenden Fällungsvermögens ordnen können:



$$CNS < J < Br < NO_3 < Cl < OCOCH_3 < HPO_4 < SO_4.$$
$$NH_4 < K < Na < Li.$$

Das bei den Versuchen benutzte Eiweiss war Eierklar. Nach PAULI wirken einige Ionen fällend, andere lösend. Die Wirkung eines Salzes liegt sehr an der Konzentration und entspricht der algebraischen Summe der Wirkungen der Ionen. Die Versuche PAULIS, das Fällungsvermögen der Salze in Beziehung zu deren Eiwirkung auf die Koagulationstemperatur des Eiweisses zu bringen, haben keine einfachen Ergebnisse geliefert [2]).

[1]) KORANYI und RICHTER, Handbuch 2, 377 (1908).
[2]) HOFMEISTERS Beiträge 3, 225 (1902); PFLÜGERS Arch. 78, 315 (1899).

Indessen hat SPIRO darauf hingewiesen, dass die Art des Eiweissstoffes, sowie dessen Konzentration für die Fällungswirkung von Belang sind[1]), und ausserdem findet HÖBER, dass auch die Reaktion der Eiweisslösung von Bedeutung ist, indem die Stufenfolgen



$$J < Br < Cl < SO_4 \text{ und } Li < Na < K < Rb < Cs$$

bei alkalischer Reaktion gültig sind, dass aber die Reihenfolgen bei saurer Reaktion umgekehrt lauten. Bei annähernd neutraler Reaktion kommen gelegentlich unregelmässige Ionenreihen vor, welche als Übergangsreihen zwischen den eben angeführten Endreihen aufzufassen sind[2]). Dass die Reaktion des Eiweisses für die Fällbarkeit von grösster Bedeutung sein muss, scheint eigentlich von vornherein sehr wahrscheinlich, in Anbetracht der Tatsache, dass das Eiweiss erst beim Zusatz von Säure oder Alkali eine entschiedene elektrische Ladung annimmt.

In bezug auf die Fällbarkeit durch Schwermetallsalze scheint das Eiweiss nicht wesentlich von den Suspensionskolloiden sich zu unterscheiden. Das Metall geht wohl als Bestandteil des Niederschlages ein, und der Prozess dürfte mindestens in gewissen Fällen als nicht reversibel zu betrachten sein.

Beim Erhitzen einer Eiweisslösung wird das Eiweiss tiefgehend verändert. Unter Umständen fällt es dabei in unlöslicher Form mehr oder weniger vollständig aus, und diese Zustandsänderung ist irreversibel, d. h. das ausgeschiedene Eiweiss geht beim Abkühlen nicht wieder in Lösung. Aber auch für den Fall, dass keine Gerinnung des Eiweisses beim Erhitzen erfolgt, wird das Eiweiss in tiefgehender Weise verändert. Dasselbe wird nämlich in irreversibler Weise in eine Modifikation verwandelt, welche man denaturiertes Eiweiss nennt. Im Ultramikroskop erscheint beim Erhitzen die Bildung von neuen sichtbaren Teilchen. Wenn man nämlich eine Eiweisslösung stark mit Wasser verdünnt, so dass nur vereinzelte Körnchen im Ultramikroskop zu sehen sind, so erscheinen nach dem Kochen in derselben Lösung massenhaft neue Körperchen[3]). Die Veränderungen, welche das Eiweiss beim Denaturieren erfährt, können wohl verschieden sein je nach der Reaktion der Lösung und dem Salzgehalt. Wird eine neutrale Lösung durch Erhitzen denaturierten Eiweisses mit einer Spur von Säure bzw. Alkali versetzt, so nimmt das Eiweiss positive bzw. negative Ladung an und verhält sich nunmehr wie ein Suspensionskolloid mit der gleichen elektrischen Ladung (HARDY)[4]). Das elektropositive denaturierte Eiweiss wird also ganz unabhängig vom Kation durch geringe Mengen aller Salze des zweiwertigen SO_4-Ions gefällt, während die Salze mit einwertigen Anionen unwirksam sind; das elektronegative Eiweiss wird durch alle Salze der mehrwertigen Metalle unabhängig vom Anion gefällt, während die Salze der einwertigen Metalle

[1]) HOFMEISTERS Beiträge **4**, 300 (1903).

[2]) Ebenda **11**, 35 (1908).

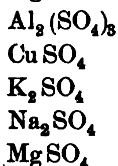
[3]) RAELMANN, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 186, sowie MICHAELIS, VIRCHOWS Arch. **179**, 195 (1905).

[4]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, 385 (1900).

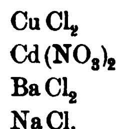
unwirksam sind. Folgende Ergebnisse, welche von HARDY herrühren, bestätigen das Gesagte:

Elektropositives Eiweiss (Spur von Säure).

Sofort gefällt durch

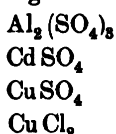

$Al_2(SO_4)_3$
$CuSO_4$
K_2SO_4
Na_2SO_4
$MgSO_4$

Unwirksam waren

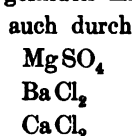

$CuCl_2$
$Cd(NO_3)_2$
$BaCl_2$
$NaCl$.

Elektronegatives Eiweiss (Spur von Alkali).

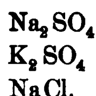
Sofort gefällt durch


$Al_2(SO_4)_3$
$CdSO_4$
$CuSO_4$
$CuCl_2$

Beim gelinden Erwärmen auch durch


$MgSO_4$
$BaCl_2$
$CaCl_2$

Unwirksam waren


Na_2SO_4
K_2SO_4
$NaCl$.

Gewisse dieser Salze besitzen in sich selbst eine saure Reaktion, welche das elektronegative Eiweiss umladen und in der Weise auf den normalen Verlauf störend einwirken könnte.

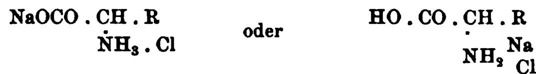
Auf verschiedenen anderen Wegen werden die Eiweisskörper in eingreifender Weise derart verändert, dass sie die Lösungsverhältnisse des entsprechenden nativen Eiweisses nicht mehr zeigen und folglich denaturiert sind. Hierher gehört z. B. die Behandlung mit grossen Mengen Säure bei Zimmertemperatur, wobei etwa entstandene Niederschläge denaturiertes Eiweiss enthalten. Beim Erhitzen mit geringen Mengen Alkali oder Säure werden sog. Alkali- bzw. Azidalbuminate gebildet, welche beim Neutralisieren der Lösung mehr oder weniger vollständig ausfallen und auch durch geringe Mengen Salze ausgeflockt werden. Durch Alkohol ausgefälltes Eiweiss wird auch nach längerem Aufbewahren unter dem Alkohol in Wasser unlöslich.

Theoretisches über die Einwirkung von Elektrolyten auf Eiweisskörper.

Die chemische Konstitution sowie die Molekulargrösse der Eiweisskörper ist unbekannt, und die eben behandelten physikalischen Zustandsänderungen sind auch in ihrem inneren Wesen nicht klar. Besonders ist die Einwirkung von Elektrolyten auf Eiweiss ein sehr dunkles Kapitel. Einmal können dieselben lösend auf das Eiweiss einwirken und zweitens können dieselben Ausflockung herbeiführen und zwar scheinen nach dem Gesagten beide Ionen von

Bedeutung zu sein. Es kommt auch vor, dass dasselbe Salz in geringen Mengen lösend wirkt, während grössere Mengen Fällung erzeugen. Im allgemeinen bewirken Säuren in passenden Mengen Ausflockung, während Alkalien meistens Lösung herbeiführen.

Einige Forscher nehmen an, dass sowohl Alkalien und Säuren sowie auch Salze mit dem Eiweiss eine Art chemischer Verbindung bilden, wobei das Eiweiss einerseits als Säure, anderseits als Base in Verbindung treten kann (PAULI[1]), HARDY[2]), ROBERTSON[3]), MICHAELIS)[4]). Dies wird allgemein damit in Zusammenhang gebracht, dass das Eiweiss aus Aminosäuren aufgebaut ist. In dem Typus einer Aminosäure $HO.CO.CH(NH_2).R$ kann ein positives Ion anstatt H in HOCO eintreten und eine Säure an der Gruppe NH_2 angelagert gedacht werden, in der gleichen Weise wie aus NH_3 durch Addieren von HCl Chlorammonium NH_4Cl gebildet wird. In der gleichen Weise können wir uns die Aufnahme von einem Salz z. B. NaCl denken, wobei Verbindungen wie



gebildet werden könnten.

Solche Verbindungen sollen einerseits elektrolytisch dissoziiert werden können, wobei in Wasser lösliche Ionen entstehen, anderseits unter Aufnahme von Wasser hydrolytisch gespalten werden, wobei unlösliches Eiweiss gebildet werden soll.

Einige Forscher (HARDY, MICHAELIS) nehmen an, dass Eiweisslösungen zweiphasige Systeme von Eiweiss bilden, indem einerseits das Eiweiss als kolloide Partikelchen vorhanden ist, anderseits ein Teil des Eiweisses in echter Lösung sich befinden soll. Das quantitative Verhältnis zwischen beiden Phasen beruht auf der Menge und Beschaffenheit der anwesenden Elektrolyte. Nach MICHAELIS wird in einer Globulinlösung die körnige (kolloide) Phase auf Verdünnung mit Wasser unter dem Ultramikroskop immer massenhafter. Indessen lässt sich eine Eiweisslösung durch Ultrafiltration nach BECHHOLD vollkommen frei von Eiweiss (geprüft mit Gerbsäure) filtrieren, was wohl mit dem Vorhandensein eines Teiles des Eiweisses in echter Lösung sich kaum verträgt.

Es gibt aber auch Forscher, welche annehmen, dass die Verbindungen zwischen Eiweiss und Elektrolyten oder deren Ionen nicht chemischer sondern physikalischer Natur ist, und zwar wären die fraglichen Verbindungen in dem Falle zu den Adsorptionsverbindungen zu rechnen; es kann deshalb auf das über die Adsorption von Ionen durch Suspensionskolloide Gesagte verwiesen werden. (S. 93 ff.) Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, dass die Verhältnisse beim Eiweiss viel verwickelter liegen als bei den Suspensionskolloiden, da beim Eiweiss keine Vergleichung ausgeführt werden kann zwischen Adsorbierbarkeit und Fällungsvermögen der Elektrolyte.

Gallerte.

Eine eigentümliche Form, in welcher gewisse Kolloide gelegentlich auftreten, sind die Gallerte oder Gele (S. 52). Einige Gele entstehen in hinlänglich konzentrierten Lösungen spontan (Kieselsäure, gewisse Metallhydroxyde);

[1]) PFLÜGERS Arch. 78, 315 (1899)
[2]) Proc. roy. soc. 66, 95 (1901); auch Journ. of Physiol. 33, 251 (1905).
[3]) Journ. physik. Chem. 2, 437 (1907).
[4]) VIRCHOWS Arch. 179, 195 (1905).

diese lösen sich nicht wieder in Wasser auf, und die Gelbildung ist folglich in diesen Fällen nicht reversibel. Andere Gele, wie die von Leim, Hausblase und Agar-Agar, entstehen durch Abkühlen der hinlänglich konzentrierten Lösungen und sind auf Zugabe von einer genügenden Menge von Wasser oder auf Erhitzen wieder löslich.

Was die Struktur der Gallerte betrifft, hat HARDY mit Gel von Agar-Agar nachweisen können, dass dasselbe aus zwei voneinander mechanisch trennbaren Phasen besteht, einer festen und flüssigen, welche beide sowohl Agar-Agar wie Wasser enthalten; nur ist der Gehalt an Agar-Agar grösser in der festen Phase als in der flüssigen [1]). Auch haben sowohl HARDY [2]) wie BÜTSCHLI [3]) mittelst des Mikroskops Strukturen beobachten können, und zwar hat HARDY bei Gelatine ein Netzwerk beobachten können, falls die Konzentration mehr als ungefähr 7 % betrug und Fixierung durch Alkohol oder Formaldehyd erfolgt war. Nach der Ansicht HARDYS ist die Gelbildung des Leims ein Entmischungsvorgang, wobei eine Scheidung in zwei Flüssigkeiten erfolgt, von welchen die eine im weiteren Verlauf erstarrt. Gegen diese Ansicht von der Inhomogenität der Gele vertritt W. PAULI die Meinung, dass die Gele durch alle Zwischenstufen mit dem entsprechenden Sol verbunden sind und folglich in demselben Sinne wie die Sole homogene Bildungen sind. Alle Strukturen sind nach PAULI als Gerinnungs- und Eintrocknungsprodukte zu betrachten [4]). Auch konnte MENZ bei ultramikroskopischer Untersuchung einen steten Übergang zwischen flüssiger und fester Gelatine ohne Auftreten von Strukturen beobachten [5]).

Wenn die Gele durch Erhitzen oder in anderer Weise möglichst von Wasser befreit sind, zeigen dieselben gegen Wasser ein besonderes Aufnahmevermögen, welches durch verschiedene Prozesse bedingt sein mag, die aber unter dem gemeinsamen Begriff der Quellung zusammengefasst werden. Die Ansichten über die Quellung sind sehr unklar. Einerseits spielen dabei Oberflächenerscheinungen eine Rolle. Nach VAN BEMMELEN sind die Verbindungen von kolloiden Metalloxyden mit Säuren und Wasser nicht als wirkliche chemische Verbindungen aufzufassen sondern als Komplexe variabler Zusammensetzung, für die keine fixe Formeln sich aufstellen lassen; dadurch unterscheidet sich ein Kolloid von den wahren chemischen Hydraten. Auch die Art der Wasserabgabe bzw. Wasseraufnahme aus der Umgebung ist eine andere, indem bei konstanter Temperatur soviel Wasser aufgenommen oder abgegeben wird, bis das Kolloid und die Umgebung gleiche Dampfspannung besitzen. Jede Temperaturveränderung bringt eine Änderung der Spannkraft mit sich, wobei der Wassergehalt sich stetig ändert. Die Spannkraft ist ferner bei

1) Proc. roy. Soc. **66**, 95 (1900).
2) Journ. physiol. **24**, 158 (1899).
3) Verh. naturh. med. Ver. zu Heidelberg **6**, 287 (1900).
4) Bioch. Zeitschr. **18**, 367 (1909).
5) Zeitschr. physik. Chem. **66**, 129.

den nicht völlig reversiblen Gelen von gewissen nicht umkehrbaren Prozessen abhängig, welche beim Erhitzen oder Trocknen der Kolloide eintreten[1]). Anderseits steht die Quellung zu dem osmotischen Drucke in naher Beziehung, was sofort einleuchtet, wenn man den osmotischen Druck einer Substanz als deren Wasseranziehungsvermögen definiert. Besonders dürfte wohl der Zusammenhang zwischen Quellung und osmotischem Druck in solchen Fällen ein enger sein, wo die Substanz sich schliesslich in Wasser auflöst.

Wird ein Hydrogel anstatt in reines Wasser in eine Salzlösung gebracht, so erfahren die Quellungserscheinungen wesentliche Veränderungen. Diese sind zuerst von F. HOFMEISTER unter Benutzung von Leimplatten studiert worden[2]). Der Prozess ist ein ziemlich verwickelter, da einerseits Salz und anderseits Wasser durch die Leimplatte aufgenommen werden, und die Aufnahme von Wasser durch die aufgenommene Salzmenge beeinflusst wird. Zunächst wurde gefunden, dass wenn Leimplatten mit Lösungen steigender Konzentration desselben Salzes behandelt werden, die Aufnahme von Salz anfangs mit der Salzkonzentration wächst, dann verlangsamt sie sich schnell und strebt einem Maximum zu, um dann annähernd stationär zu bleiben. Solange die Salzaufnahme steigt, wächst auch die Menge des in den Leim eintretenden Wassers; mit dem Aufhören des Salzeintrittes fällt sie. Ferner wurde gefunden, dass das Maximum von Salzaufnahme für Sulfate, Tartrate und Zitrate bei viel niedrigerer mol. Konzentration erreicht wurde als für die Chloride, Nitrate und Bromide. Daraus folgt, dass innerhalb gewisser Konzentrationsgrenzen die Sulfate, Tartrate und Zitrate hemmend, die Chloride, Nitrate und Bromide begünstigend auf die Quellung einwirken.

Ferner hat PAULI den Einfluss von Salzlösungen auf den Erstarr- und Schmelzpunkt von Gelatine untersucht[3]). Ordnet man die Salze nach ihrer steigenden Fähigkeit, den Erstarrpunkt von Leimgallerte zu erniedrigen, so gelangt man zu der Reihe Sulfat, Zitrat, Tartrat, Azetat, (Wasser), Chlorid, Chlorat, Nitrat, Bromid, Jodid, also im grossen zu der gleichen Reihenfolge wie HOFMEISTER.

Einen ganz besonderen Einfluss auf Leim üben Säuren und Alkalien aus, indem beide in sehr verdünnten Lösungen die Quellung mächtig begünstigen (SPIRO[4]), WO. OSTWALD)[5]). Bemerkenswert ist, dass nach den schon erwähnten Untersuchungen von LILLIE über die osmotische Spannung von Leimlösungen diese durch Zugabe von Säuren und Alkalien erhöht wurde (S. 60).

Die Diffusion gelöster Stoffe in Gele hinein ist bereits etwas berührt

---

[1]) Rec. trav. chim. Pays-Bas. 7, 39 (1888).

[2]) Arch. exp. Pathol. u. Pharm. 28, 210 (1891).

[3]) PFLÜGERS Arch. 71, 333 (1898).

[4]) HOFMEISTERS Beiträge, 5, 276 (1904).

[5]) PFLÜGERS Arch. 108, 563 (1905).

worden (S. 62). K. Meyer fand, dass die Konzentration kolloider Medien für die in ihnen stattfindenden Diffusionsvorgänge in dem Sinne von Bedeutung sind, dass bei höherer Konzentration der diffundierende Stoff in gleicher Zeit weniger tief in die Gallerte eindringt (den Diffusionsweg verkürzt), während die in der Zeiteinheit hineindiffundierende Gewichtsmenge keine entsprechende Abnahme erfährt; dagegen ist die Diffusionsmenge in hohem Grade von einem selektiv wirkenden Adsorptionsvermögen der Gallerte abhängig [1]). Dann haben Bechhold und Ziegler diese Frage in Angriff genommen. Sie fanden auch, dass der Diffusionsweg in Gelatine und Agar-Agar von Elektrolyten und Nichtelektrolyten gegen den Diffusionsweg in Wasser um ein bedeutendes vermindert (bis um 60 %) ist. Ferner wird aber auch durch die Gegenwart von Elektrolyten und Nichtleitern die Durchlässigkeit von Gelatine und Agargallerte für die Diffusion dritter Stoffe beeinflusst. So vermindern Natriumsulfat, Traubenzucker, Glyzerin und Alkohol die Durchlässigkeit von Gelatine und Agar-Agar, Harnstoff wirkt begünstigend auf dieselbe ein, während für Chlornatrium und Jodnatrium eher ein begünstigender als ein hemmender Einfluss sich ergab [2]). Nell fand, dass die Diffusion und das elektrische Leitvermögen (Ionenwanderung) in Gelatine gleichmässig beeinträchtigt werden [3]).

Ein der Quellung analoger Prozess ist auch bei anderen organischen Gebilden als bei Gelen beobachtet worden und solche Prozesse spielen bei gewissen industriellen Vorgängen eine wichtige Rolle. So kann bei der Gerbung und bei der Färbung in gewissen Fällen die Aufnahme und Fixierung des Gerbstoffes bzw. des Farbstoffes nicht ohne gehörige vorangehende Quellung der Haut bzw. der Faser geschehen (S. 79, 80). Ferner haben M. Fischer und G. Moore gefunden, dass trockenes, gepulvertes Fibrin in Säuren und Alkalien stärker quillt als in Wasser, und dass die Säure- bzw. Alkaliquellung durch die Gegenwart von Salzen gehemmt wird, während Nichtelektrolyte ohne Einfluss sind [4]). Die Tatsache, dass Organe in situ (Nieren, Leber, Froschbeine) nach Unterbindung der zugehörigen Venen oder Arterien ödematös anschwellen führt M. Fischer auf Quellung unter dem Einfluss gebildeter Säure zurück [5]). Eine solche vermehrte Bildung von Säure findet nach Versuchen von Araki [6]) und von Zillessen [7]) im Organismus statt, sobald die Sauerstoffzufuhr in irgendwelcher Weise gestört wird. Auch die sog. trübe Schwellung gewisser Organzellen bei verschiedenen akuten Entzündungen will M. Fischer auf Säurebildung mit darauf folgender Quellung zurückführen [8]). Gegen die Fischersche Lehre über das Zustandekommen des Ödems durch Säurewirkung sind doch sehr schwer wiegende Einwände erhoben worden von Marchand [9]) Bauer, Bauer und Ames [10]), Murachi [11]) und Beutner [12]).

---

1) Hofmeisters Beiträge, **7**, 393 (1905).
2) Zeitschr. physik. Chem. **56**, 105 (1906).
3) Ann. Phys. **18**. 323 (1905)
4) Amer. Journ. Physiol. **20**, 330 (1907) sowie Pflügers Arch. **125**, 99 (1908).
5) Koll. Zeitschr. **5**, 197 (1909) sowie Koll. chem. Beihefte **1**, 93 (1910).
6) Zeitschr. physiol. Chem. **15**, 335, 546 (1891); **19**, 422 (1894).
7) Ebenda **15**, 387 (1891).
8) Koll. Zeitschr. **8**, 159 (1910).
9) Zentralbl. Path. **22** (1911).
10) Arb. neurol. Inst. Wien **19** (1912).
11) Ebenda.
12) Bioch. Zeitschr. **48** (1913).

Nach v. FÜRTH und LENK soll die Totenstarre unter dem Einfluss der postmortalen Säurebildung zustande kommen, während die Lösung der Starre an einer darauf folgenden Gerinnung des Muskeleiweisses, welche mit einem verminderten Wasserbindungsvermögen einhergeht, liegen soll. Nach der älteren Ansicht von KÜHNE wird die Totenstarre durch die Gerinnung des Muskelplasmas bewirkt, nach der von v. FÜRTH und LENK erfolgt die Lösung der Totenstarre durch die Gerinnung des Plasmas [1]).

In einer umfangreichen Arbeit setzt E. PŘIBRAM die verschiedensten physiologischen und pathologischen Prozesse mit der Quellung und Entquellung des Zellinhaltes in Verbindung [2]).

---

[1]) Bioch. Zeitschr. **33**, 341 (1911).

[2]) Koll. chem. Beihefte **2**, 1 (1910).

Drittes Kapitel.

Aus der chemischen Reaktionslehre.

Wenn zwei oder mehrere Körper, welche aufeinander einzuwirken imstande sind, miteinander in Berührung gebracht werden, so verläuft die Reaktion in gewissen Fällen so rasch, dass dieselbe der Messung sich entzieht; in anderen Fällen kann man durch geeignete Mittel beobachten, wie die Reaktion allmählich fortschreitet. Beispiele von Reaktionen letzterer Art sind die Inversion von Rohrzucker durch eine sehr verdünnte Säure und die Saponifikation eines Esters durch Alkali. Im ersten Falle kann der Umsatz z. B. polarimetrisch verfolgt und im letzteren die Menge des nicht an Säure gebundenen Alkalis durch Titration bestimmt werden. In dem Masse wie der Ester zerlegt wird, geschieht nämlich die Bindung der freigewordenen Säure an das Alkali. Die Menge Substanz in Grammoleküle pro Liter, welche in der Zeiteinheit sich umsetzt, wird die Reaktionsgeschwindigkeit genannt.

Handelt es sich um eine Reaktion in einem homogenen Medium, das heisst ein System, das in allen seinen Punkten physikalisch und chemisch die gleiche Beschaffenheit besitzt, so kann die Reaktionsgeschwindigkeit nach dem sog. Gesetz der Massenwirkung, das zuerst von GULDBERG und WAAGE ausgesprochen wurde, mathematisch hergeleitet werden. Das Gesetz besagt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke der jeweiligen molekularen Konzentration der reagierenden Substanzen proportional ist. Sind die Molekülgattungen, welche in einer Reaktion teilnehmen A_1, A_2, A_3 . . . . mit den molekularen Konzentrationen c_1, c_2, c_3 . . . . , so ist nach dem Massenwirkungsgesetz und, unter der Voraussetzung, dass von jeder Molekülgattung nur ein Molekül in der Reaktion teilnimmt, die Reaktionsgeschwindigkeit

$$v = k \cdot c_1 \cdot c_2 \cdot c_3 \cdot \cdot$$

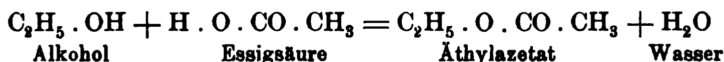
wo k bei gegebener Temperatur eine von den Konzentrationen unabhängige Konstante bedeutet, welche der Geschwindigkeitskoeffizient (auch Geschwindigkeitskonstante) genannt wird. Nehmen von einer Molekülgattung zwei bzw. drei Moleküle in der Reaktion Teil, können wir die ent-

sprechende Modifikation des obigen Ausdruckes der Reaktionsgeschwindigkeit dadurch herleiten, dass wir im ersten Falle $c_2 = c_3$ setzen und im letzteren $c_1 = c_2 = c_3$. Wir bekommen dann für die Reaktionsgeschwindigkeit

$$v = k \,.\, c_1 \,.\, c_2^2 \;.\,.\; \text{bzw.} \;\; v = k \,.\, c_1^3 \;.\,.$$

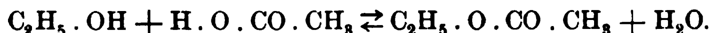
Es liegt in der Natur der Sache, dass infolge der Reaktion die Konzentrationen c_1, c_2, c_3 . . . in jedem Augenblicke vermindert werden; daraus folgt, dass auch die Reaktionsgeschwindigkeit in absolutem Masse stetig abnehmen muss, obwohl dieselbe immer den augenblicklichen Konzentrationen der darin teilnehmenden Molekülgattungen proportional bleibt. Denken wir uns, dass c_1, c_2, c_3 . . zu Anfang des Versuches alle $= 1$ sind und dass die infolge der Reaktion verbrauchten Moleküle durch Zugabe von neuen ersetzt werden, und zwar ohne dass das Volumen der Lösung verändert wird, so würde nach der obigen Gleichung die Reaktionsgeschwindigkeit $v = k$ bleiben. Hieraus folgt also, dass k die Reaktionsgeschwindigkeit bedeuten würde für den Fall, dass die Konzentrationen die ganze Zeiteinheit $= 1$ (ein Grammolekül pro Liter) gehalten werden könnte und alle störende Einflüsse z. B. die gebildeten Produkte entfernt würden. Je nach der Anzahl der Moleküle, welche in einer Reaktion teilnehmen und infolge derselben ihre Konzentration vermindern, werden die Reaktionen mono-, bi-, tri- usw. molekular oder Reaktionen erster, zweiter, dritter usw. Ordnung genannt. So ist z. B. die Vereinigung von Alkohol und Essigsäure unter Bildung von Äthylazetat und Wasser eine bimolekulare Reaktion.

Für das leichtere Verständnis wollen wir bei den folgenden Ausführungen ein konkretes Beispiel einer Reaktion wählen; aus mehreren Gründen eignet sich hierfür vorzüglich die eben berührte Reaktion zwischen Alkohol und Essigsäure. Die Reaktionsformel ist



$$\underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5 \,.\, OH} + \underset{\text{Essigsäure}}{H \,.\, O \,.\, CO \,.\, CH_3} = \underset{\text{Äthylazetat}}{C_2H_5 \,.\, O \,.\, CO \,.\, CH_3} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O}$$

Diese Reaktion ist ausgesprochen umkehrbar oder reversibel, d. h. dieselbe kann in beiden Richtungen vor sich gehen: werden Alkohol und Essigsäure zusammengegossen, geht die Reaktion von links nach rechts, werden Äthylazetat und Wasser miteinander in Berührung gebracht, findet der Umsatz von rechts nach links statt. Finden sich zur selben Zeit alle die vier Substanzen vorhanden, so kann die Reaktion in beiden Richtungen vor sich gehen. Nach dem Vorgange von VAN'T HOFF führt man in die Reaktionsgleichung, um anzudeuten, dass es um einer umkehrbaren Reaktion sich handelt, anstatt des Gleichheitszeichens zwei übereinander stehende, nach entgegengesetzten Richtungen zeigende Pfeile ein ($\rightleftarrows$). Die obige Gleichung gestaltet sich also folgendermassen



$$C_2H_5 \,.\, OH + H \,.\, O \,.\, CO \,.\, CH_3 \rightleftarrows C_2H_5 \,.\, O \,.\, CO \,.\, CH_3 + H_2O.$$

Mischen wir Alkohol und Essigsäure und sind die molekularen Konzen-

trationen der Stoffe im Gemenge C_A bzw. C_E, so ist nach dem Massenwirkungsgesetze die Reaktionsgeschwindigkeit von links nach rechts

$$v_1 = k_1 \,.\, C_A \,.\, C_E,$$

wo k_1 die Geschwindigkeitskonstante dieser Reaktion bedeutet. Zu Anfang, so lange als nur sehr geringe Mengen von Äthylazetat und Wasser gebildet sind, ist die Reaktionsgeschwindigkeit in der entgegengesetzten Richtung auch gering. In demselben Masse wie grössere Mengen von Äthylazetat und Wasser infolge der Reaktion entstehen, gewinnt aber die Reaktion von rechts nach links in Bedeutung. Sind in einem gegebenen Augenblicke C_{Ae} und C_w die molekularen Konzentrationen von Äthylazetat und Wasser, so ist nach dem Massenwirkungsgesetz die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Reaktion

$$v_2 = k_2 \,.\, C_{Ae} \,.\, C_w,$$

wo k_2 die Geschwindigkeitskonstante dieser Reaktion bedeutet. Die analytisch gemessene Reaktionsgeschwindigkeit der Bildung von Äthylazetat entspricht also der Differenz

$$k_1 \,.\, C_A \,.\, C_E - k_2 \,.\, C_{Ae} \,.\, C_w.$$

Mit der Zeit nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit von links nach rechts ($k_1 \,.\, C_A \,.\, C_E$) ab und die von rechts nach links ($k_2 \,.\, C_{Ae} \,.\, C_w$) zu, und schliesslich werden beide gleich, d. h. der Umsatz in beiden Richtungen ist derselbe. Von der Zeit ab können analytisch keine Veränderungen mehr im System nachgewiesen werden, und das System befindet sich in Gleichgewicht. Die besprochene Reaktion verläuft in keiner Richtung vollständig oder bis zum vollkommenen Verbrauch der reagierenden Bestandteile, sondern sie macht vorher Halt, indem bei eingetretenem Gleichgewicht alle die vier reagierenden Bestandteile nebeneinander in Lösung vorhanden sind. In eben behandeltem Falle sind wir von einer Mischung von Alkohol und Essigsäure ausgegangen. Gehen wir umgekehrt von einem Gemenge entsprechender Mengen von Äthylazetat und Wasser aus, so gelangen wir auch schliesslich zu einem Gleichgewichtszustand, wo sowohl Alkohol und Essigsäure wie Äthylazetat und Wasser zur selben Zeit vorhanden sind, und zwar sind die Mengen der vier Stoffen die gleichen wie im ersten Falle, wo von Alkohol und Essigsäure ausgegangen wurde. Man sagt deshalb, dass bei reversiblen Reaktionen derselbe Gleichgewichtszustand von beiden Seiten erreicht wird. Bringen wir also, um den einfachsten Fall zu wählen, 1 Mol Alkohol (46 g) mit 1 Mol Essigsäure (60 g) zusammen, oder 1 Mol Äthylazetat (88 g) mit 1 Mol Wasser (18 g), so enthält, wie die Erfahrung lehrt, das Reaktionsgemisch nach eingetretenem Gleichgewicht $^1/_3$ Mol Alkohol, $^1/_3$ Mol Essigsäure, $^2/_3$ Mol Äthylazetat, $^2/_3$ Mol Wasser.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist im Gleichgewichtszustand

$$k_1 \,.\, C_A \,.\, C_E = k_2 \,.\, C_{Ae} \,.\, C_w$$

oder

$$\frac{C_A \,.\, C_E}{C_{Ae} \,.\, C_w} = \frac{k_2}{k_1} = K.$$

Da C_A, C_E, C_{Ae}, C_W Grössen sind, welche analytisch bestimmt werden können, lässt sich also der Quotient $\frac{k_2}{k_1}$ berechnen, ohne dass k_1 und k_2 bekannt sind. Dieser Quotient (K) wird die Gleichgewichtskonstante genannt. Sind k_1 und k_2 bekannt, lässt sich auch aus deren Werte K berechnen.

Häufig unterscheidet man zwischen umkehrbaren und nicht umkehrbaren Reaktionen. Letztere gehen bis zum vollständigen Verbrauch der beteiligten Stoffe, während die umkehrbaren irgendwo in der Mitte stehen bleiben. Doch dürfte es kaum angängig sein eine scharfe Grenze zwischen beiden Arten von Reaktionen zu ziehen. Im Gegenteil scheint es wahrscheinlich, dass in einem homogenen Systeme alle Reaktionen umkehrbar verlaufen, wenn auch in gewissen Fällen die Gleichgewichtslage so nahe dem vollständigen Umsatz nach der einen Seite liegt, dass der Unterschied analytisch sich nicht nachweisen lässt. Ausserdem ist zu beachten, dass der Gleichgewichtszustand von der Temperatur abhängig ist, und dass folglich die Reversibilität einer Reaktion bei geeigneter Temperatur hervortreten könnte. An dieser Stelle soll auch der Unterschied zwischen exotermen und endotermen Reaktionen etwas besprochen werden. Die exotermen Reaktionen verlaufen unter Freiwerden von Wärme und die endotermen unter Aufnahme und Bindung derselben in latenter Form. Die freiwillig verlaufenden Reaktionen sind gewöhnlich exoterm. Wenn eine Reaktion exoterm verläuft, so geschieht die umgekehrte Reaktion endoterm. Ob in einem System die Reaktionen endoterm oder exoterm verlaufen, liegt nach dem Gesagten in hohem Grade an der Temperatur.

Katalyse in einem homogenen Medium.

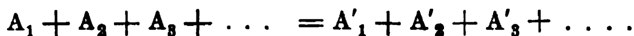
Bei der eben behandelten Reaktion zwischen Alkohol und Essigsäure geht die Reaktion rascher d. h. die Reaktionsgeschwindigkeit wird grösser, wenn dem Reaktionsgemische etwas Mineralsäure zugegeben wird. Dies gilt von der Reaktion in beiden Richtungen, und in der Gegenwart der zugesetzten Säure wird folglich die Gleichgewichtslage rascher erreicht als ohne derselben. Die Säure fördert die Reaktion ohne nachweisbar in derselben teilzunehmen.

Schon BERZELIUS hatte gefunden, dass gewisse Körper durch ihre blosse Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei einer gegebenen Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen [1]. Solche Erscheinungen werden nach BERZELIUS katalytische genannt. Nach der heutigen, von W. OSTWALD formulierten Anschauung ist Katalyse die Beschleunigung (oder Verlangsamung) eines chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes [2]. Diejenige Substanz, welche in eben genannter Weise eine Reaktion beeinflusst, wird Katalysator genannt. Die-

[1] Årsberättelse om framstegen i Fysik och Kemi 18, 245 (1836).

[2] Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl. II. 1, 515.

selbe erleidet infolge der Reaktion keine wesentlichen Änderungen. Nach dieser Ansicht wird der Gleichgewichtszustand ausschliesslich durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt. Ist die Reaktionsformel



$$A_1 + A_2 + A_3 + \ldots = A'_1 + A'_2 + A'_3 + \ldots .$$

und die entsprechenden molekularen Konzentrationen c_1, c_2, c_3 .... bzw. c'_1, c'_2, c'_3 ...., so ist, wie oben auseinandergesetzt wurde, das Gleichgewicht durch die Formel

$$k_1 . c_1 . c_2 . c_3 \ldots = k_1 . c'_1 . c'_2 . c'_3 \ldots . \quad (1)$$

bestimmt. Der Katalysator wirkt auf die Gleichgewichtslage nicht ein, nur auf die Geschwindigkeit, mit welcher dieselbe erreicht wird. Deshalb ist sowohl die Menge des Katalysators wie auch dessen Art für das schliessliche Gleichgewicht ohne Belang. Von dieser Regel bilden diejenigen Fälle eine Ausnahme, wo der Katalysator in der Reaktion teilnimmt, z. B. bei der Zersetzung eines Esters mit Hilfe von Alkali als Katalysator, wo das Alkali durch die freigemachte Säure gebunden wird.

Die weitere Ausführung bezüglich der Katalyse geschieht am besten an der Hand von Beispielen.

Die katalytisch beeinflussbaren Reaktionen sind namentlich von WILHELMY[1]), VAN'T HOFF[2]), WILH. OSTWALD[3]), ARRHENIUS[4]) und BREDIG[5]) studiert worden. Vor allen anderen Substanzen sind Säuren und Alkalien katalytisch wirksam. Ein wohl bekanntes Beispiel einer durch Katalyse ausführbaren Reaktion besitzen wir in der Inversion des Rohrzuckers. Diese Reaktion geschieht bekanntlich nach folgender Formel:



$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

Rohrzucker — Dextrose — Lävulose

Bedeuten in einem gegebenen Augenblicke die mol. Konzentrationen von Rohrzucker und Wasser c_1 bzw. c_2, so ist also der Ausdruck der Reaktionsgeschwindigkeit in diesem Augenblicke $= k \cdot c_1 \cdot c_2$, wo k der Geschwindigkeitskoeffizient bedeutet. Geschieht die Reaktion in verdünnter Lösung, so kann die infolge der Reaktion stattfindende Veränderung der Konzentration des Wassers vernachlässigt werden; c_2 kann folglich als konstant betrachtet und in k einbegriffen werden. Der obige Ausdruck der Reaktionsgeschwindigkeit nimmt also folgende Form an $k \cdot C$, wenn wir nunmehr die Konzentration des Rohrzuckers mit C bezeichnen, und die Reaktion kann als monomolekular betrachtet werden, da nur eine Molekülgattung infolge derselben ihre Konzentration ändert und deren Konzentration im mathematischen Ausdruck der Reaktionsgeschwindigkeit nur in der ersten Potenz vorkommt. Beträgt nun die Konzentration des Rohrzuckers zu Anfang C Mole und sind zur Zeit t bereits x Mole umgewandelt, so sind zu der Zeit

[1]) Poggend. Ann. **81**, 413 (1850).
[2]) Études de dynam. chim. 1884.
[3]) Lehrb. d. allg. Chem. 2. Aufl. **2**, 199.
[4]) Zeitschr. physik. Chem. **4**, 226 (1889).
[5]) Anorg. Fermente 1901, Bioch. Zeitschr. **6**, 283 (1907).

noch C—x Mole übrig. Diese Zahl gibt uns folglich die Konzentration des Rohrzuckers zur Zeit t. Da diese Konzentration in jedem Augenblicke sich ändert, müssen wir den Umsatz für eine so kurze Zeit in Rechnung nehmen, dass die Konzentration des Rohrzuckers während dieser Zeit ohne merkbaren Fehler als konstant betrachtet werden kann. Ist diese Zeit dt und ist dx der entsprechende Umsatz von Rohrzucker, so ist $\frac{dx}{dt}$ die Reaktionsgeschwindigkeit. Zur Zeit t haben wir also

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (C - x).$$

Für den praktischen Gebrauch wird diese Gleichung durch Integration in die folgende übergeführt:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \log \text{ nat } \frac{C}{C - x}.$$ [1]

Wenn die theoretischen Erwägungen, auf welche die Formel sich gründet, richtig sind, müssen die mit Hilfe der polarimetrisch ermittelten anfänglichen Konzentration (C) und der Konzentration (C—x) zur Zeit t berechneten Werten für k konstante Zahlen ergeben. In folgender Tabelle sind die aus den Versuchsziffern von WILHELMY berechneten Zahlen eingetragen [2]:

t	Drehungswinkel	$\log \frac{C}{C-x}$	$\frac{1}{t} \cdot \log \frac{C}{C-x}$
0	46,75	—	—
15	43,75	0,0204	0,001306
30	41	0,0399	0,001330
45	38,25	0,0605	0,001344
60	35,75	0,0799	0,001332
75	33,25	0,1003	0,001337
90	30,75	0,1217	0,001352
105	28,25	0,1441	0,001371
120	26	0,1655	0,001379
150	22	0,1981	0,001321
180	18,25	0,2480	0,001378
210	15	0,2880	0,001371
240	11,50	0,3358	0,001399
270	8,25	0,3851	0,001425
330	2,75	0,4843	0,001465
390	— 1,75	0,5842	0,001499
450	— 4,50	0,6611	0,001471
510	— 7	0,7447	0,001463
570	— 8,75	0,8142	0,001431
630	— 10,80	0,8735	0,001386
∞	— 18,70	—	—

[1]) Über die Herleitung dieser Formel sowie anderer, welche Kenntnis der Integralrechnung voraussetzen, siehe z. B. „Einführung in die mathematische Behandlung der Naturwissenschaften" von NERNST und SCHÖNFLIESS, 3. Aufl. 1901, besonders S. 142 ff.

[2]) OSTWALD, Lehrb. d. allg. Chem. II, 2, 202.

Zur Zeit $t = 0$ ist der Drehungswinkel der der ursprünglichen Zuckerlösung; für die Zeit $t = \infty$ entspricht der Drehungswinkel der vollständig invertierten Zuckerlösung. Folglich ist $C = 46,75 + 18,70 = 65,45$ und x ist gleich 46,75 minus dem jeweilig beobachteten Drehungswinkel zu setzen. Nach der Theorie würden die Zahlen der letzten Kolumne gleich sein, welche Forderung auch annähernd erfüllt ist. Das Anwachsen der Werte bis $t = 390$ und ihre Abnahme darüber hinaus, erklärt sich völlig aus der wechselnden Temperatur, welcher die Lösung ausgesetzt war. Diese betrug anfangs 15,5°, war bei $t = 360$ auf 18° gestiegen und nahm schliesslich wieder bis auf 14,5° ab.

Die gleichen Werte für k werden folglich zu verschiedenen Zeiten mit demselben Reaktionsgemisch d. h mit unveränderter Menge Säure erhalten. Bei unveränderter Katalysatormenge ist also k konstant. Wird aber in verschiedenen Versuchen die Menge des Katalysators (der Säure) verschieden genommen, so erweisen sich die erhaltenen Werte für k der Konzentration der H-Ionen proportional, mindestens wenn sehr verdünnte Säure angewandt wird. So fand Palmaer mit Salzsäure folgende Werte[1]):

Konz. der Säure norm.	Konz. der H-Ionen, C_H	k	$\frac{k}{C_H}$
0,00995	0,00984	0,001833	0,1863
0,00704	0,00699	0,001303	0,1863
0,00500	0,00498	0,0009248	0,1857
0,002057	0,002057	0,0003793	0,1844
0,00089	0,00089	0,0001830	0,1851.

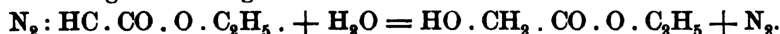
Diese Tatsache, die auch für andere durch Säuren vermittelte katalytische Reaktionen sich bewährt hat, ist so gedeutet worden, dass die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist (Arrhenius)[2]). Allerdings kommen hier Unregelmässigkeiten vor, indem bei höheren Säurekonzentrationen die Inversionsgeschwindigkeit mit starker Säuren rascher als der Säurekonzentration proportional ansteigt, während mit den H-Ionen nach den Dissoziationsgesetzen das Umgekehrte der Fall ist (S. 12). Dieses Verhältnis ist von Arrhenius so formuliert worden, dass durch die Gegenwart anderer Ionen die katalytische Wirksamkeit der H-Ionen gesteigert wird. Die negativen Ionen der starken Säuren erhöhen also in irgendwelcher Weise die Wirkung der H-Ionen. Auch nimmt die invertierende Wirkung einer starken Säure in der Gegenwart ihrer Neutralsalze zu, was auf die Salzionen zurückgeführt wird. Schwache Säuren dagegen werden in ihrer Wirkung durch die Gegenwart ihrer Salze stark gehemmt. Dies liegt anderseits daran, dass bei schwach dissoziierten Stoffen die Zugabe einer Substanz, welche mit dem ersten ein gemeinsames Ion besitzt, die Dissoziation des ersten Stoffes zurückdrängt[3]).

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **22**, 492 (1894).

[2]) Ebenda **4**, 226 (1889).

[3]) Die Dissoziation einer schwach dissoziierten Säure (z. B. Essigsäure) wird folglich durch die Gegenwart eines Salzes der Säure stark zurückgedrängt.

Eine schöne Bestätigung für den Satz, dass der Geschwindigkeitskoeffizient der Konzentration der H-Ionen proportional ist, hat FRAENKEL in der Zersetzung von Diazoessigäther unter dem Einfluss von verschiedenen Säuren gefunden[1]). Die Reaktion geht wie folgt:



$$N_2 : HC . CO . O . C_2H_5 . + H_2O = HO . CH_2 . CO . O . C_2H_5 + N_2.$$

Der Verlauf kann durch Messung des freigelegten Stickstoffs verfolgt werden. Folgende Zahlen mögen angeführt werden:

Säure	Konz. d. Säure in Mol. p. L.	C_H Konz. d. H-Ionen aus elektr. Leitfähigkeit	k Geschwindig-keitskoeffizient	$\frac{k}{C_H}$
Salpetersäure	0,00182	0,00182	0,0703	38,7
	0,000909	0,000909	0,0346	38
Pikrinsäure	0,000909	0,000909	0,0356	39,2
	0,000364	0,000364	0,014	38,3
m-Nitrobenzoesäure . .	0,0099	0,00168	0,0632	37,7
Fumarsäure	0,00364	0,00146	0,0571	39,1
Bernsteinsäure . . .	0,00909	0,000724	0,0285	38,5
Essigsäure	0,0182	0,000563	0,0218	38,7

Da $\frac{k}{C_H}$ für verschiedene Säuren und Säuremengen die gleichen Werte gibt, ist der Geschwindigkeitskoeffizient auch hier der Konzentration der H-Ionen proportional.

Wie oben erwähnt, wird die Bildung von Estern ebenso wie deren Zerlegung in Alkohol und Säure durch die Gegenwart einer Säure beschleunigt (S. 127). Beide Prozesse können durch Titrieren mit Alkali verfolgt werden. Über den letzteren Verlauf, wobei die titrierbare Menge Säure mit der Zeit zunimmt, hat OSTWALD folgende Messungsserie ausgeführt, wobei Methylazetat in sehr verdünnter Lösung mit Salzsäure als Katalysator zerlegt wurde.

t	x	$\log \frac{C}{C-x}$	$\frac{1}{t} . \log \frac{C}{C-x}$
14	0,92	0,0292	0,00209
34	2,14	0,0716	0,00211
59	3,52	0,1249	0,00212
89	4,91	0,1858	0,00209
119	6,15	0,2487	0,00209
159	7,59	0,3354	0,00211
199	8,82	0,4260	0,00214
239	9,77	0,5129	0,00214
299	10,88	0,6402	0,00214
399	12,13	0,8539	0,00214
539	13,09	1,1427	0,00213
∞	14,11	—	—

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **60**, 202 (1907).

Die zweite Spalte ergibt die Menge des zersetzten Esters in ccm Barytwasser ausgedrückt. Wie ersichtlich, sind die Ziffern der letzten Spalte praktisch dieselben, was mit der Theorie übereinstimmt. Wie zu erwarten war, ist folglich auch diese Reaktion in verdünnter Lösung eine monomolekulare.

Wie die katalytische Wirkung der Säuren durch die H-Ionen bedingt ist, so liegen die katalytischen Eigenschaften der Basen an den OH-Ionen. Der erste kinetisch gemessene Fall dieser Art war die Umwandlung von Hyoscyamin in das stabilere Atropin[1]).

Einen besonders schönen Fall von katalytischer Wirkung der OH-Ionen hat KOELICHEN bei dem Zerfall des Diazetonalkohols zu Azeton untersucht[2]):.



$$CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH = 2\,CH_3 . CO . CH_3.$$

Die Reaktion ist reversibel und aus folgender Tabelle ist zu ersehen, dass die Gleichgewichtskonstante für verschiedene Konzentrationen desselben Katalysators, sowie auch beim Gebrauch verschiedener Basen die nämliche bleibt.

Katalysator	Konz. des Katalysators	Gleichgewichtskonstante
Piperidin	0,109	0,038
Triäthylamin	0,49	0,036
Ammoniak	0,55	0,038
Tetraäthylammoniumhydroxyd .	0,076	0,037
	0,0076	0,037
Natriumhydroxyd	0,0725	0,036
	0,0072	0,035

Hierdurch wird der von VAN'T HOFF und OSTWALD auf thermodynamischen Weg bewiesene Satz bestätigt, dass das Gleichgewicht bei konstanter Temperatur mit der Menge und Art des Katalysators sich nicht verschieben kann, wenn der Katalysator durch die Reaktion nicht verändert wird (S. 108)[3]).

Ausser den H- und OH-Ionen können auch andere Ionengattungen katalytisch wirksam sein. Zu diesen gehören

1. Jodionen, welche H_2O_2 zerlegen,

2. Zyanionen, welche z. B. Benzaldehyd zu Benzoin nach folgender Gleichung überführen



$$2\,C_6H_5 . COH = C_6H_5 . CO . CH(OH) . C_6H_5$$ [4]).

Unter solchen Reaktionen wollen wir die Zerlegung von H_2O_2 unter dem Einfluss von J-Ionen etwas näher ins Auge fassen. Diese Reaktion geschieht nach der Formel



$$H_2O_2 = H_2O + O.$$

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. **21**, 2777 (1888).

[2]) Zeitschr. physik. Chem. **33**, 129 (1900).

[3]) VAN'T HOFF, Vorlesungen **1**, 211.

[4]) STERN, Zeitschr. physik. Chem. **50**, 513 (1905).

Die Zerlegung folgt, wie BREDIG und WALTON fanden, der oben gegebenen Gleichung einer monomolekularen Reaktion [1]). Die aus der Formel

$$k = \frac{1}{t} . \log \frac{C}{C - x}$$

berechneten Werte für k waren also konstant. Die J-Ionen wurden in Form von Jodiden zugegeben. Mit stark verdünnten Alkalijodiden wurden für k Werte erhalten, welche den Konzentrationen der Jodide oder (der Jodionen) proportional waren.

Der Quotient $\frac{k}{\text{Konzentration}}$ wurde also konstant gefunden. Mit KJ wurden folgende Werte erhalten:

C_{KJ} Mol. p. Liter	k	$\frac{k}{C_{KJ}}$
0,00699	0,00945	1,35
0,01032	0,01393	1,35
0,02065	0,02787	1,35
0,02317	0,03088	1,33
0,03082	0,04100	1,33
0,03684	0,04761	1,29

Mit Kadmiumjodid, bei welchem Salze die Dissoziation sehr mit der Konzentration sich ändert, indem derselbe viel stärker als bei den Alkalijodiden mit der Verdünnung zunimmt. erwies sich aber der Quotient $\frac{k}{C_{CdJ_2}}$ von der Konzentration des Salzes in hohem Grade abhängig, wie aus folgender Tafel hervorgeht:

C_{CdJ_2} Mol. p. Liter	k	$\frac{k}{C_{CdJ_2}}$
0,00976	0,00947	0,97
0,0389	0,02796	0,72
0,0842	0,0453	0,54.

Zusatz von Stoffen wie Jod oder $HgCl_2$, welche mit dem Jodion komplexe Ionen bilden und dadurch die Konzentration der Jodionen vermindern, verzögerte die Reaktion, und diese Verzögerung war der Konzentrationsabnahme des Jodions direkt proportional.

Aus den angeführten Beispielen von Reaktionen erster Ordnung (monomolekularen Reaktionen), welche katalytisch beeinflusst werden, geht also folgendes hervor:

1. Bei gegebener Katalysatormenge ist die Reaktionsgeschwindigkeit der jeweiligen Konzentration der reagierenden Substanz proportional. Dies geht aus der Tatsache hervor, dass aus der Formel

$$k = \frac{1}{t} . \log \frac{C}{C - x}$$

für k nach verschiedenen Zeiten die gleiche Zahl erhalten wird.

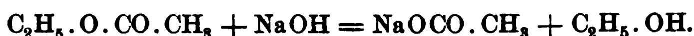
[1]) Zeitschr. physik. Chem. **47**, 185 (1904).

2. Wird in verschiedenen Versuchen die Katalysatormenge variiert, so wird k der Menge des Katalysators proportional gefunden. Nach der S. 105 hergeleiteten Bedeutung von k kann dies auch so ausgedrückt werden, dass *bei konstant gehaltener Konzentration der reagierenden Substanz die Reaktionsgeschwindigkeit der Katalysatormenge proportional ist.*

Fassen wir das unter 1 und 2 Gesagte zusammen, so ergibt sich, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der jeweiligen Konzentration der sich umsetzenden Substanz sowie auch der des Katalysators proportional ist. Dies ist aber nichts anderes als der mathematische Ausdruck für das Massenwirkungsgesetz, das wir also auch für die angeführten katalytischen Reaktionen bestätigt gefunden haben. Da indessen die Konzentration des Katalysators nicht durch die Reaktion beeinflusst wird, bleibt die Reaktion eine der ersten Ordnung. Für den Fall, dass Wasser in der Reaktion teilnimmt (hydrolytische Spaltungsprozesse) setzt die obige Ausführung im voraus, dass die Reaktion in einer so verdünnten Lösung vor sich geht, dass die infolge der Reaktion stattfindende Verminderung der Konzentration des Wassers vernachlässigt werden kann (S. 108).

In einem der oben angeführten Versuche finden wir auch den Satz experimentell bestätigt, dass das schliessliche Gleichgewicht von der Art und Menge des Katalysators unabhängig ist (S. 112).

Die bisher kinetisch behandelten Reaktionen waren alle erster Ordnung. Diese haben auch bis jetzt vom biologischen Standpunkte das grösste Interesse. Es erübrigt aber auch die *Reaktionen höherer Ordnungen* etwas zu berühren. Dies geschieht wiederum am besten durch konkrete Beispiele. Das klassische Beispiel einer Reaktion zweiter Ordnung bildet die Verseifung der Ester. Bringt man eine Base mit einem Ester zusammen, so bildet sich allmählich der betreffende Alkohol und das Salz der Base mit der im Ester vorhandenen Säure. In dem Falle von Äthylazetat und Natronlauge verläuft also die Reaktion nach der Formel:



$$C_2H_5.O.CO.CH_3 + NaOH = NaOCO.CH_3 + C_2H_5.OH.$$

Der Einfachheit wegen wollen wir annehmen, dass die beiden reagierenden Substanzen anfangs in äquivalenten Mengen vorhanden sind. Ist also A diese molekulare Konzentration und sind zur Zeit t bereits x Mole Salz oder Alkohol gebildet, so ist zu der Zeit die molekulare Konzentration der beiden reagierenden Substanzen (A — x) Mole. Folglich haben wir nach dem Massenwirkungsgesetz für die Reaktionsgeschwindigkeit

$$\frac{dx}{dt} = k.(A - x)(A - x) = k(A - x)^2.$$

Durch Integration erhält man

$$k = \frac{x}{t(A - x)A}.$$

Da (A — x) durch Titration der zur Zeit t vorhandenen Menge Base leicht und scharf bestimmt werden kann, so lässt sich also k zu verschiedenen Zeiten

berechnen. A bedeutet die anfängliche molekulare Konzentration des Esters und der Lauge und ist folglich konstant. Die obige Gleichung kann folgendermassen umgeformt werden

$$Ak = \frac{x}{t(A-x)},$$

wo Ak eine konstante Zahl sein muss, wenn die theoretischen Voraussetzungen, auf welche die Formel sich gründet, richtig sind.

Folgende Tabelle über Zahlen, die WARDER mit Äthylazetat und NaOH erhielt, bestätigt dies[1]:

t (Min.)	x	$\frac{x}{A-x}$	Ak
5	5,76	0,563	0,113
15	9,87	1,601	0,107
25	11,68	2,705	0,108
35	12,59	3,69	0,106
55	13,69	5,94	0,108
120	14,90	13,55	0,113

A war hier = 16 ccm Säure.

Messungen von REICHER[2]) ergeben, dass die starken Basen NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$, $Ba(OH)_2$ in äquivalenten Konzentrationen für k nahezu die gleichen Werte ergeben, während NH_3 einen viel geringeren Wert liefert. Die Ester verschiedener Fettsäuren werden um so langsamer verseift, je grössere Moleküle sie besitzen. Die Verseifung durch verschiedene Basen ist von OSTWALD eingehend untersucht worden[3]). Derselbe fand, dass unter den Basen einerseits Kali und Natron am schnellsten und anderseits Ammoniak und Allylamin am langsamsten verseifen. Bei Anwendung von starken Basen fand er konstante Werte für k, bei den schwachen Basen wie Ammoniak und den meisten Aminen versagt aber die obige Formel durchaus. Bei der Verseifung von Äthylazetat mit Ammoniak wurden für k folgende Zahlen erhalten:

t	k
60	1,64
160	1,17
240	1,04
420	0,817
1470	0,484

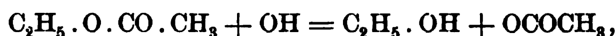
Den Grund dieser Erscheinung fand OSTWALD in dem während der Reaktion gebildeten Ammoniumazetat, und die Erklärung wurde bald darauf von ARRHENIUS gegeben.

ARRHENIUS fand nämlich zunächst, dass die Verseifungsgeschwindigkeit mit starken Basen durch die Gegenwart von äquivalenten Mengen Neutralsalzen

[1]) Ber. d. chem. Ges. **14**, 1361 (1881).
[2]) Ann. Chem. Pharm. **228**, 257 (1885).
[3]) Journ. pr. Chem. **35**, 112 (1887).

derselben Base nur gering (um weniger als 1 %) geändert wird, während diejenige mit Ammoniak durch die Gegenwart von Ammoniumsalzen ausserordentlich stark herabgedrückt wird[1]).

Nimmt man nun an, dass die OH-Ionen der Basen das bei der Reaktion wirksame Agens sind, nach der Formel

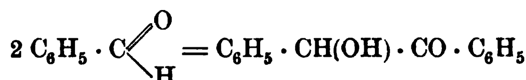


$$C_2H_5.O.CO.CH_3 + OH = C_2H_5.OH + OCOCH_3,$$

so kommt nur der dissoziierte Anteil der Base für die Reaktion in Betracht. Bestimmend für die Reaktionsgeschwindigkeit wird also nicht die molekulare Konzentration des Alkalihydrates, sondern die der OH-Ionen. Bei den starken Basen, die nahe ebensoweit wie das bei der Reaktion entstehende Neutralsalz dissoziiert sind, bleibt der Dissoziationsgrad der Base während des Reaktionsverlaufes konstant; werden nämlich zwei gleichionige, gleich dissoziierte Elektrolyte vermischt, erfahren dieselben dabei keine Änderung des Dissoziationsgrades Die Konzentration der OH-Ionen erfährt also infolge der Salzbildung keine wesentliche Änderung[2]).

Anders liegt aber die Sache, wenn eine schwache Base z. B. Ammoniak angewandt wird. Der Dissoziationsgrad der Base ist nämlich in dem Falle viel geringer als der des gebildeten Salzes. Darum wird derselbe durch die Gegenwart des Salzes in hohem Grade zurückgedrängt in der gleichen Weise wie die Dissoziation einer schwachen Säure durch ein Salz derselben (S. 110). Daraus folgt aber, dass die Konzentration der OH-Ionen einer schwachen Base während der Verseifung viel rascher abnehmen muss als es der Konzentrationsverminderung während der Reaktion entspricht. Deshalb muss der Geschwindigkeitskoeffizient (k) mit der Zeit abnehmen.

Ein Beispiel einer katalytisch beeinflussbaren Reaktion **zweiter Ordnung** finden wir auch in der oben (S. 112) besprochenen Benzoinbildung unter dem Einfluss von Cy-Ionen nach der Formel



$$2\,C_6H_5 \cdot C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} = C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot C_6H_5$$

Die Formel

$$k = \frac{1}{t}\frac{x}{(A-x)A}$$

ergab also nach verschiedenen Zeiten in demselben Versuche konstante k-Werte und ferner erwiesen sich die mit verschiedenen Konzentrationen der Cy-Ionen erhaltenen k-Werten den Konzentrationen der Cy-Ionen, oder da die Alkalizyanide sehr weitgehend dissoziiert sind, der Alkalizyanide proportional. Diese Proportionalität ist aus folgender Tafel zu ersehen.

[1]) Zeitschr. physik. Chem. 1, 110 (1887).

[2]) Ebenda 2 284 (1888).

Mol. Benzald. p. Liter.	C_{KCy}	k	$\frac{k}{C_{KCy}}$
0,3181	0,050	0,0045	0,090
0,5299	0,067	0,0061	0,091
0,3821	0,100	0,0086	0,086
0,2641	0,132	0,0122	0,092
0,7641	0,200	0,0177	0,089
0,5293	0,200	0,0186	0,093
0,3800	0,200	0,0179	0,089
0,2316	0,200	0,0178	0,089
0,5277	0,264	0,0226	0,086
0,5304	0,300	0,0258	0,086
0,2636	0,400	0,0340	0,085.

Für Reaktionen dritter Ordnung, für den Fall, dass äquivalente Mengen (A) der drei reagierenden Substanzen vorhanden sind, ergibt sich die Formel

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (A - x)^3$$

oder integriert

$$k = \frac{1}{t} \cdot \frac{x(2A - x)}{2A^2(A - x)^2}$$

Solche Reaktionen haben aber bisher kein biologisches Interesse und dieselben werden folglich hier übergangen.

In der vorangehenden Darstellung ist die Reaktionsgeschwindigkeit nur in einer Richtung der Reaktionsformel berücksichtigt worden. Nun verlaufen aber viele Reaktionen in beiden Richtungen, d. h. sie sind nach der bereits angewandten Terminologie umkehrbar. In solchen Fällen ist der analytisch gemessene Umsatz die algebraische Summe der in beiden Richtungen stattgefundenen Reaktionen. Die Invertierung des Rohrzuckers geht praktisch bis zum vollständigen Verbrauch des Rohrzuckers; die Reaktion ist nicht nachweisbar reversibel und die Formel

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot C$$

oder

$$k = \frac{1}{t} \cdot \log \frac{C}{C - x}$$

ist für den ganzen Verlauf in Geltung. Anders stellt sich aber die Sache bei einer umkehrbaren Reaktion. Zu diesen gehört, wie bereits erwähnt, die Bildung und Spaltung von Estern mit oder ohne der Gegenwart von Säure (S. 106). Geht man von a Molen Alkohol und a Molen Essigsäure aus und ist x die zur Zeit t gebildete Estermenge in Molen, so ist zu der Zeit die Konzentration der zurückgebliebenen Mengen von Alkohol und Essigsäure $(a - x)$ und die Mengen von Ester und Wasser x. Die Geschwindigkeit der Esterbildung ist folglich nach dem Gesagten $= k(a - x)^2$ und die der Esterspaltung $= k_1 x^2$. Der gemessene Umsatz entspricht also

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)^2 - k_1 x^2,$$

wo k und k_1, die Geschwindigkeitskonstanten der beiden Reaktionen bedeuten [1]).

Setzt man zu viel Alkohol und Wasser nur wenig Säure, so kann die Konzentration des Wassers sowie die des Alkohols als konstant betrachtet werden. Beide Reaktionen werden alsdann monomolekular, und die Reaktionsgeschwindigkeit vereinfacht sich zu

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x) - k_1 x,$$

wo a die anfängliche Konzentration der Säure bedeutet und x die zur Zeit t gebildete Estermenge. Diese Differentialgleichung ergibt beim Integrieren

$$k + k_1 = \frac{1}{t} \cdot \log \text{nat} \frac{K \cdot a}{K \cdot a + (1 + K) \cdot x}$$

wo $K = \frac{k}{k_1}$ bedeutet. K ist also die Gleichgewichtskonstante und kann aus dem Gleichgewichtszustand bestimmt werden (S. 106). Der auf der rechten Seite stehende Ausdruck kann also zu jeder beliebigen Zeit bestimmt werden und muss konstante Werte ergeben. Bei Überschuss an Wasser (nicht an Alkohol) geht die Reaktion praktisch nur in einer Richtung bis zur vollständigen Aufspaltung des Esters (S. 111).

Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur.

Bei den obigen Ausführungen über Reaktionsgeschwindigkeit und Gleichgewicht wurde vorausgesetzt, dass die Temperatur konstant gehalten wurde. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird nämlich in sehr hohem Grade durch Temperaturunterschiede beeinflußt. Nach VAN'T HOFF zeigen die meisten Reaktionen beim Ansteigen der Temperatur um 10^0 eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Reaktionsgeschwindigkeit [2]). Die Geschwindigkeitskonstante k bei verschiedenen Temperaturen stellte sich bei Versuchen von SPOHR über die Inversion von Rohrzucker mit HBr und mit Essigsäure folgendermassen [3]).

HBr		Essigsäure	
Temp.	k	Temp.	k
25^0	9,67	25^0	0,067
40	75,35	40	0,537.

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur wird

[1]) Über die Integration dieser Formel siehe NERNST u. SCHÖNFLIESS, Einführung in die mathem. Beh. d. Naturw., 3. Aufl. S. 147.

[2]) Chem. Dynamik S. 225.

[3]) Journ. prakt. Chem. **32**, 32 (1885).

meistens durch eine von ARRHENIUS zunächst empirisch begründete Formel von folgendem Aussehen wiedergegeben [1]).

$$k_{T_1} = k_{T_0} \cdot e^{A\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)},$$

wo k_{T_1} und k_{T_0} die Geschwindigkeitskoeffizienten bei den absoluten Temperaturen T_1 und T_0, A eine Konstante und e die Basis des natürlichen Logarithmussystems bedeuten. Von der theoretischen Begründung der Formel wird hier abgesehen. Für den praktischen Gebrauch der Formel wird dieselbe logarithmiert:

$$\log \text{nat}\, k_{T_1} = \log \text{nat}\, k_{T_0} + A\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)$$

(log nat e ist nämlich = 1). Um die natürlichen log. in dekadische zu überführen werden dieselben mit 0,4343 dividiert. Wir haben also

$$^{10}\log k_{T_1} = {}^{10}\log k_{T_0} + A\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_1}\right) 0{,}4343.$$

In den meisten observierten Fällen stimmt die Formel sehr gut mit der Erfahrung überein. Bei der Verseifung von Äthylazetat mit NaOH fand WARDER folgende Zahlen für k, welche unter k ber. mit den nach ARRHENIUS' Formel erhaltenen verglichen werden [2]):

Temp.	k.	k. ber.	Temp.	k.	k. ber.
3°,6	1,42	1,48	23,6	6,01	5,78
5,5	1,68	1,70	27,0	7,24	7,16
7,2	1,92	(1,92)	28,4	8,03	7,81
11,0	2,56	2,51	30,4	8,88	8,82
12,4	2,79	2,82	32,9	9,87	10,24
19,3	4,57	4,38	34,0	10,92	(10,92)
20,0	4,73	4,86	35,0	11,69	11,60
			37,7	13,41	13,59

Aus dem Gesagten ist zu ersehen, dass der Geschwindigkeitskoeffizient einer Reaktion in sehr hohem Grade von der Temperatur abhängig ist. Da die Gleichgewichtskonstante von den Geschwindigkeitskoeffizienten der beiden entgegengesetzten Reaktionen abhängig ist (S. 106), so wird auch in den meisten Fällen die Gleichgewichtslage von der Temperatur abhängig. Mit Rücksicht hieråuf gilt die Regel, dass wenn ein System bei konstant erhaltenem Volumen erwärmt wird, so findet eine Verschiebung des Gleichgewichtes nach derjenigen Seite hin statt, nach welcher die Reaktion unter Wärmeverbrauch verläuft. Der Umsatz von Essigsäure und Alkohol zu Wasser und Ester ist mit keiner merklichen Wärmeentwickelung oder Wärmeabsorption begleitet; folglich ist der Gleichgewichtszustand zwischen diesen Stoffen von der Temperatur praktisch unabhängig.

Die Abhängigkeit des Gleichgewichtzustandes von dem Drucke folgt einem mit dem erwähnten parallelen Gesetz, das folgendermassen formuliert werden kann: Komprimieren wir

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **4**, 226 (1889).

[2]) Ber. d. chem. Ges. **14**, 1361 (1881).

ein chemisches System bei konstant erhaltener Temperatur, so findet eine Verschiebung des Gleichgewichtes nach derjenigen Seite hin statt, nach welcher die Reaktion mit einer Volumenverminderung verknüpft ist. Die Löslichkeit eines Salzes in Wasser z. B. wird mit dem Druck zunehmen, wenn das Auflösen des Salzes mit einer Kontraktion von Lösungsmittel + Salz verbunden ist, und umgekehrt abnehmen, wenn das Totalvolumen beim Auflösen zunimmt.

Da die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Temperatur zunimmt, so kann es eintreffen, dass eine beim Erhitzen glatt verlaufende Reaktion bei niederer Temperatur so langsam von statten geht, dass keine merkbare Veränderung zu beobachten ist und eine Gleichgewichtslage hervorgetäuscht wird, obwohl das System vom wirklichen Gleichgewichte weit entfernt ist. Wird nun durch Erhitzen das Gleichgewicht erreicht, so kann die Umwandlung bei darauf folgender Abhüklung nicht wieder rückgängig werden, weil das System vielleicht nunmehr in einem stabilerem Zustand sich befindet als vor dem Erwärmen. Hierdurch erklärt sich vielleicht die Existenz von gewissen nicht merkbar umkehrbaren Zersetzungen oder von nur in einem Sinne verlaufenden Reaktionen.

Wie aus dem Obigen hervorgeht, liegt der Gleichgewichtszustand eines homogenen Systems, wo reversible Reaktionen stattfinden können, an folgenden Faktoren:

I° an den Konzentrationen der reagierenden Stoffe, was sofort aus der Abhängigkeit des Gleichgewichtskoeffizienten von den Konzentrationen hervorgeht (S. 106).

II° an der Temperatur nach dem eben Gesagten.

III° an dem Druck.

Ausserdem mag daran erinnert werden, dass die schliessliche Gleichgewichtslage in der Regel mit und ohne Katalysator dieselbe bleibt; auch bleibt das Gleichgewicht dasselbe, unabhängig von dem Weg, auf welchem dasselbe erreicht wurde, z. B. unabhängig von der Reihenfolge, in welcher die reagierenden Substanzen vermischt wurden.

Reaktionen in einem heterogenen Medium.

Wie bereits erwähnt, kann man in einem heterogenen Medium durch mechanische Hilfsmittel z. B. Ultrafiltration verschiedene, nebeneinander existierende Phasen unterscheiden (S. 53). Zu den heterogenen Systemen gehören folglich solche, die neben Wasser oder in Wasser aufgelösten kristalloiden Stoffen auch kolloide Substanzen enthalten und die Reaktionen in heterogenen Systemen haben also für die biologische Chemie ein ganz besonderes Interesse. Trotzdem sind solche Prozesse lange nicht in dem gleichen Grade aufgeklärt wie die in homogenen Systemen stattfindenden Reaktionen.

Wenn es um eine Reaktion sich handelt wo eine feste und eine flüssige Phase das Material für die Auflösung eines Stoffes oder für die Bildung einer chemischen Verbindung liefern, kann die Reaktionsgeschwindigkeit sehr auf der Berührungsfläche der beiden Phasen beruhen sowie auf den an derselben sich

abspielenden Diffusionsprozessen. NOYES und WHITNEY haben für die Geschwindigkeit der Auflösung von Benzoesäure in Wasser folgende Formel aufgestellt

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot (S - x),$$

wo S die Konzentration einer gesättigten Wasserlösung von Benzoesäure, x die Konzentration der Lösung zur Zeit t und k eine Konstante bedeutet. Die Berührungsfläche zwischen Benzoesäure und Wasser war die ganze Zeit konstant und für die Homogenität der Lösung wurde durch gute Umrührung gesorgt[1]). Wie ersichtlich ist die Gleichung formell eben die für die Reaktionsgeschwindigkeit einer monomolekularen Reaktion gefundene (S. 109). Beim Integrieren ergibt sich also wie vorher

$$k = \frac{1}{t} \cdot \log \text{nat} \frac{S}{S - x}.$$

Die analytisch erhaltenen Resultate waren in drei Versuchsserien

t (Min)	k	k_1	k_2
10	112	163,0	112,7
30	109,1	157,1	117,4
60	107,5	160,1	110,9.

NOYES und WHITNEY fassten den Verlauf als einen Diffusionsprozess auf. An der Grenzfläche zwischen festem Körper und Lösung soll nämlich in jedem Augenblicke die Konzentration der Sättigung herrschen, weil die Auflösung stets mit sehr grosser Geschwindigkeit vor sich geht. Von dieser gesättigten Grenzschicht diffundiert der gelöste Stoff (Benzoesäure) in die Lösung hinein. Für die durch einen Querschnitt eines Diffusionszylinders in einer sehr kurzen Zeit diffundierende Substanzmenge gilt aber nach dem von FICK formulierten Diffusionsgesetze (S. 62), dass dieselbe dem Konzentrationsgefälle zu beiden Seiten des Querschnittes proportional ist. Ist S die Konzentration der gesättigten Schicht und x die augenblickliche Konzentration der übrigen Lösung, so ist folglich S — x das Konzentrationsgefälle, und wir haben alsdann die Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = k (S - x),$$

wo $k = D . q$. Hier ist D die sogenannte Diffusionskonstante (S. 62) und q die Fläche des Querschnittes.

Dieser Diffusionshypothese schliesst sich NERNST[2]) an, und BRUNNER hat dieselbe durch eingehende Experimentaluntersuchungen gestützt[3]). Es liegt in der Natur der Sache, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Diffusion nur in solchen Fällen wiedergegeben werden kann, wo andere Prozesse, welche in dem ganzen Verlauf mit inbegriffen sind, z. B. Auflösung, Salzbildung u. a.,

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **23**, 689 (1897).

[2]) Ebenda **47**, 52 (1904).

[3]) Ebenda **47**, 56.

im Vergleich mit der Diffusion schnell von statten gehen. Nach NERNST und BRUNNER ist dies auch beim Auflösen von Magnesia in Säuren unter Umrühren der Fall, und die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Diffusionsformel

$$\frac{dx}{dt} = \frac{O.D}{\delta}(a - x)$$

wiedergegeben. Hier ist O die Grösse der Berührungsfläche, D die Diffusionskonstante der Säure, δ die Dicke der Schicht, wo die Diffusion stattfindet, a die anfängliche Konzentration der Säure und x die bereits gebundene Säure. Die Konzentration der Säure zur Zeit t ist also $(a - x)$; $\frac{dx}{dt}$ ist folglich die Geschwindigkeit, mit welcher die Säure zum Magnesiumoxyd zur Zeit t diffundiert.

Theoretisch lässt sich ausser dem eben erwähnten Fall, wo die für die Diffusion gebrauchte Zeit im Vergleich mit der für andere Prozesse gebrauchten überwiegt, noch ein anderer Grenzfall denken, nämlich derjenige, wo die Diffusionsprozesse zeitlich gegen rein chemische Prozesse zurücktreten. Dies dürfte wohl der Fall sein bei Reaktionen zwischen Gasen und flüssigen Körpern, weil die Diffusion in Gasen weit schneller vor sich geht als z. B. in Lösungen. Ein anderes Beispiel einer Reaktion dieser Art hat GOLDSCHMIDT geliefert[1]). Derselbe untersuchte die Verseifung von in Benzol gelösten Estern durch wässrige Säurelösungen, sowie durch wässrige Baryumhydroxydlösungen. Die Reaktion findet hier nur in der wässrigen Phase statt und zwar so langsam, dass bei kräftigem Schütteln sowohl der Ester als die Verseifungsprodukte in jeder Phase für sich gleichmässig verteilt und in beiden Phasen nach dem Verteilungsgesetze (S. 75) aufgenommen sind. Aus der bekannten Reaktionsgeschwindigkeit in wässriger Lösung (monomolekular in saurer, bimolekular in alkalischer Lösung) und der gleichweise bekannten Verteilung zwischen den beiden Phasen wurde die Verseifungsgeschwindigkeit berechnet und in vorzüglicher Übereinstimmung mit dem Versuch gefunden.

Zu den Reaktionen in heterogenen Systemen gehören auch die bereits besprochenen Adsorptionsprozesse, bei welchen echt oder kolloid gelöste Stoffe durch feste oder kolloide Partikelchen aufgenommen werden (S. 75 ff). Wie bereits hervorgehoben wurde, stellen sich die Verhältnisse wesentlich verschieden, je nachdem kristalloide oder kolloide Stoffe adsorbiert werden. Im ersteren Falle ist der Prozess umkehrbar und das Gleichgewicht wird sehr rasch erreicht; im letzteren handelt es sich mindestens in der Regel um nicht oder nur sehr schwer umkehrbare Prozesse, welche verhältnismässig langsam verlaufen.

Die Geschwindigkeit der Adsorption kristalloider Stoffe ist zuerst von LAGERGREN studiert worden[2]). Er fand für gewisse Adsorptionsprozesse die Formel

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **31**, 235 (1899).

[2]) Bihang svenska Vet. Akad. Handl. **24** (1899).

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x) \text{ oder}$$

integriert
$$k = \frac{1}{t} \log \text{nat} \frac{a}{a - x},$$

wo a die im Gleichgewicht nach genügend langer Zeit adsorbierte Menge, x die zur Zeit t adsorbierte und k ist eine Konstante bedeutet. In einem Falle, wo Bernsteinsäure durch Tierkohle adsorbiert wurde, erhielt er folgende Zahlen:

t (Min.)	x $\left(\frac{\text{Millimole}}{\text{Gramme Kohle}}\right)$	k.
5	0,183	0,034
10	0,325	0,033
30	0,752	0,034
60	1,06	0,041

a war = 1,16.

Auch wenn die obige Formel allgemeine Gültigkeit für die Adsorptionsprozesse besässe, würde dieselbe nichts über die Natur der Adsorption aussagen. Die Formel kann nämlich nach dem oben Angeführten die Geschwindigkeit einer monomolekularen chemischen Reaktion darstellen (S. 109) oder die eines Diffusionsvorganges (S. 121) und schliesslich könnte dieselbe vielleicht die Geschwindigkeit eines ganz anderen Prozesses wiedergeben, bei welchem die Substanz durch das Adsorbens aufgenommen wird. Nach neuerdings publizierten Untersuchungen von Dietl besitzt aber die Formel von Lagergren nur eine sehr beschränkte Gültigkeit. Besser passt nach Dietl die Gleichung der sogen. negativen Autokatalyse[1]). Bei dieser entsteht im Laufe der Zeit und infolge der Reaktion ein Stoff, der, sich ständig vermehrend, die Reaktion zu hemmen sucht. In diesem Falle könnte man sich denken, dass die Bedingungen für die Adsorption sich mit der Zeit ändern, z. B. durch Änderung der adsorbierenden Oberfläche, so dass die Adsorption eben abgebremst wird, und der sonst nach der monomolekularen Formel verlaufende Vorgang den Charakter der negativen Autokatalyse annimmt. Die mathematische Formulierung eines solchen Vorgangs ist gegeben durch die Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a - x) - k_2 x(a - x).$$

Dieselbe gibt integriert und für $\frac{k_2}{k_1} = \eta$ gesetzt

$$k_1(1 + \eta a) = \frac{1}{t} \cdot \log \text{nat} \frac{a(1 + \eta x)}{a - x}.$$

Die Formel wurde bei verschiedenen Messungen geprüft, wo Wolle als Adsorbens und eine grössere Anzahl wässriger Säurelösungen als Adsorbenda benutzt wurden. Ziemlich konstante Werte für k_1 wurden erhalten. Es darf

[1]) Koll. chem. Beihefte 6, 127 (1914).

aber nicht verhehlt werden, dass die Gleichung der negativen Autokatalyse nur empirischen Charakter hat. Rein empirischer Natur ist auch die Gleichung, welche das Gleichgewicht vieler Adsorptionsprozesse wiedergibt und S. 76 angeführt wird.

Kinetische Untersuchungen über die Adsorption kolloider Substanzen sind nicht ausgeführt worden. Die Adsorption von Enzymen gehört auch hieher, wird aber erst weiter unten besprochen.

Katalytische Prozesse in heterogenen Systemen kommen auch vor, und zwar kann dabei der Katalysator oder reagierende Substanzen in der Form fester oder kolloider Stoffe vorhanden sein. In der Tat waren die ersten als katalytisch bezeichneten Prozesse dieser Art. Hierher gehören z. B. die Vereinigung von Knallgas, die Synthese von SO_3 (aus $SO_2 + O$) und die Zerlegung von H_2O_2, wenn diese Reaktionen durch Platin katalytisch beschleunigt werden. Solche Vorgänge haben ein besonderes Interesse gewonnen seitdem BREDIG nachweisen konnte, dass die von ihm zuerst hergestellten kolloiden Metalle auch katalytisch wirksam sein können [1]). Der am besten studierte hierher gehörende Verlauf ist die Zerlegung von H_2O_2 durch kolloides Platin, Gold und andere Metalle oder Oxyde (z. B. MnO_2, PbO_2). Zunächst ist die geringe Quantität Katalysator hervorzuheben, die hinreicht, um H_2O_2 zu zersetzen. So ist noch die Wirkung von 1 g Atom Pt in 70 Millionen Liter Reaktionsgemisch wahrnehmbar. Dann hat die Zersetzung von H_2O_2 bei der Platinkatalyse in nahezu neutraler oder schwach saurer Lösung als eine monomolekulare Reaktion sich erwiesen.

Doch bestehen gewisse Abweichungen von den bei der homogenen Katalyse gefundenen Verhältnissen. Einmal steigt in gewissen Versuchen der Wert für k nicht unbedeutend im Verlauf der Katalyse, und zweitens ist k nicht der Fermentkonzentration proportional, sondern steigt rascher wie diese.

Im Anschluss an diesen Versuchen hat BREDIG die Ansicht ausgesprochen, dass eine Analogie besteht zwischen den katalytischen Prozessen der anorganischen Welt und den Enzymwirkungen in der organischen.

Die wichtigsten Tatsachen, die BREDIG als Stützen für diese Ansicht anführt, sind die folgenden:

1. In beiden Fällen handelt es sich um katalytische Vorgänge, indem die Metallsole und die Enzyme schon in sehr geringen Mengen wirksam sind und während der Reaktion keinen wesentlichen Veränderungen unterworfen sind.

2. Bei der Zerlegung von H_2O_2 sowohl durch Platinsol wie durch das Enzym Hämase ist die Reaktion eine monomolekulare.

3. Sowohl Metallsole wie Enzyme werden durch gewisse Gifte (z. B. HCN, H_2S) in ihrer Wirksamkeit gelähmt.

---

[1]) Anorg. Fermente, Leipzig 1901, S. 42.

4. Beide Körperklassen sind kolloide Substanzen und besitzen also eine ungeheuere Oberflächenentwickelung, wodurch die katalytischen Eigenschaften bedingt werden könnten.

Nach NEILSON werden noch folgende Reaktionen sowohl durch Platinschwarz wie durch Enzyme vermittelt, nämlich die Zerlegung von Äthylbutyrat, von Salizin und von Amygdalin[1]).

Weitere Beispiele katalytischer Reaktionen in heterogenen Medien werden wir in der folgenden Abteilung (über die Enzyme) kennen lernen.

---

[1]) Amer. journ. Physiol. **10**, 191 (1904).

Viertes Kapitel.

Die Enzyme.

Natur der chemischen Prozesse im Tierkörper.

Zu den innerhalb der lebenden Zellen sich abspielenden chemischen Umsetzungen gehören gewisse Reaktionen, welche mit totem Material entweder nicht ausgeführt worden sind oder nur unter Verhältnissen, welche lebende Zellen vernichten würden. So ist die Synthese von Glykogen und Stärke sowie die von Eiweiss ausserhalb des Organismus und ohne Zuhilfenahme von innerhalb der Zellen hergestellten Agentien noch nicht gelungen. Anderseits kann man wohl ohne Hilfe von Produkten der Tätigkeit der lebenden Zellen Eiweiss und Stärke in einfachere Produkte spalten, aber hierfür ist die Einwirkung von Säuren oder Alkalien in solchen Konzentrationen erforderlich, dass dieselben die lebenden Zellen töten würden. Dagegen ist es in gewissen Fällen gelungen, solche Reaktionen mit Hilfe von innerhalb der lebenden Zellen gebildeten Stoffen auch ausserhalb des Organismus auszuführen.

In diesem Zusammenhange mag in bezug auf die Natur der im lebenden Organismus vor sich gehenden chemischen Reaktionen folgendes bemerkt werden. Diejenigen Stoffe, welche als Nahrungsstoffe innerhalb des Tierkörpers Wärme und Arbeit erzeugen, sind in der Hauptsache Kohlehydrate (Polysaccharide), Fett und Eiweiss. Diese Substanzen werden zunächst bei der Verdauung zum grössten Teil in einfachere Stoffe gespalten und zwar unter Aufnahme von Wasser. Es entstehen in der Weise aus einem Teil der Fette Glyzerin und Fettsäuren, aus den Polysacchariden einfache Hexosen und aus dem Eiweiss hauptsächlich Aminosäuren.

Wesentlich in Form der genannten Spaltungsprodukte kommen die Nahrungsstoffe zur Resorption. Danach können dieselben zweierlei Veränderungen erleiden. Einmal können dieselben weiter abgebaut werden (Spaltungen, Desamidierung), um schliesslich unter Oxydation in die Endprodukte Kohlensäure, Wasser und Harnstoff übergeführt zu werden. Zweitens können aus den resor-

bierten Stoffen entweder direkt oder nach weiteren Veränderungen durch synthetische Prozesse Fett, Kohlehydrate und Eiweiss zurückgebildet werden. So viel wir wissen, können auch in den Geweben unabhängig von der Verdauung die Bestandteile der verschiedenen Organe in ähnlicher Weise wie bei der Verdauung abgebaut werden, um dann weiter bis zur Bildung der schliesslichen Absonderungsprodukte des Organismus in eben angedeuteter Weise abgebaut und oxydiert zu werden.

Im grossen und ganzen finden also im tierischen Organismus Spaltungsprozesse und Oxydationen sowie auch Synthesen statt, und zwar sind die Spaltungsprozesse mit Oxydationen hier überwiegend, was zur Genüge daraus hervorgeht, dass die einfachsten Oxydationsprodukte, nämlich Kohlensäure und Wasser vom Tierorganismus abgesondert werden. Bei den Pflanzen ist das Umgekehrte der Fall. Hier werden aus einfachem Material (CO_2, H_2O und Stickstoff in der Form von Nitrat oder Ammoniak) synthetisch Kohlehydrate, Fett und Eiweiss gebildet und zwar unter Reduktion (Abscheidung von O_2) und unter Bindung von Wärme oder Energie in irgendwelcher Form. Neben diesen vorherrschenden Reaktionen geschieht die Respiration der Pflanzen unter Oxydation mit Aufnahme von O_2 und Abscheidung von CO_2 und H_2O. Die Synthese überwiegt in den grünen Pflanzenteilen und bei Sonnenlicht, während die Oxydation im Dunkel mehr als die Synthese hervortritt.

Enzyme oder Fermente.

Gewisse der erwähnten Reaktionen sind wahrscheinlich mit der organischen Struktur und dem Leben der Zelle in irgendwelcher Weise eng verknüpft, andere scheinen durch Katalysatoren im gewöhnlichen Sinne des Wortes zustande zu kommen; wieder andere und, wie es scheint, eine grosse Zahl der Prozesse werden durch besondere, für die organische Welt eigene, katalytisch wirksame Substanzen vermittelt; dieselben werden Enzyme, lösliche Fermente oder schlechthin Fermente genannt.

Der wesentlichste Unterschied zwischen den gewöhnlichen im vorhergehenden besprochenen Katalysatoren, z. B. Säuren und Basen, einerseits und den Enzymen anderseits ist die Eigenschaft der letzteren durch genügendes Erhitzen ausser Wirkung gesetzt zu werden, während die gewöhnlichen Katalysatoren durch Hitze nicht zerstört werden. Andere Unterschiede werden weiter unten besprochen.

Früher wurde ein scharfer Unterschied aufgestellt zwischen sog. geformten oder unlöslichen Fermenten und löslichen Fermenten. Erstere waren mit gewissen Mikrobien identisch (z. B. Hefezellen, Bakterien), welche imstande sind, chemische Reaktionen einzuleiten ebenso wie die Enzyme. Der Unterschied in der Wirkungsweise der beiden Arten von Fermenten ist vielleicht nicht mehr scharf aufrecht zu halten, seitdem es durch eine bedeutungsvolle Untersuchung

von E. BUCHNER sich herausgestellt hat, dass sowohl die Hefe, wie auch verschiedene andere Mikrobien, welche chemische Reaktionen verursachen, durch lösliche Fermente wirksam sein können[1]). Er fand nämlich, dass wenn gewaschene Hefe zunächst mit Kieselgur derart behandelt wird, dass die Zellen zerrieben werden, und die Masse danach einem sehr hohen Druck ausgesetzt wird, ein Saft ausgepresst wird, welcher, obwohl keine lebende Zellen darin vorhanden sind, Zucker lebhaft vergärt. Das vergärende Enzym wird Zymase genannt. Ein anderes Verfahren zur Herstellung eines sterilen Pressaftes hat v. LEBEDEW angegeben[2]). Auch können die Hefezellen nach Abtötung mit Alkohol-Äther oder mit Azeton[3]) und Trocknen für Gärversuche angewandt werden.

Die Bildung von Essigsäure aus Alkohol geschieht unter der Einwirkung von Bakterien, welche ebenfalls durch ein Enzym wirksam sind, das nach dem Abtöten der Bakterien noch Essigsäure zu bilden vermag[4]). In der gleichen Weise verhalten sich die Bakterien, welche die Bildung von Milchsäure aus Zucker veranlassen[5]). Dieselben können nämlich mit Methylalkohol oder Azeton abgetötet werden, worauf das Pulver den Zucker unter Milchsäurebildung spaltet.

Wenn es nach allem dem wahrscheinlich ist, dass die Mikrobien durch Enzyme wirksam sind, so muss doch zugegeben werden, dass dies nur für wenige Fälle bewiesen ist, und auch für diejenigen Zellen, wo der Beweis erbracht ist, scheint es nicht ausser Zweifel gestellt zu sein, dass die ganze Wirkung an Enzymen liegt. Nach neuerdings ausgeführten Untersuchungen von RUBNER soll sogar in den lebenden Hefezellen nur ein geringer Bruchteil der Gärung (1,6—4,6 %) auf Enzymwirkung zurückzuführen sein. Er fand nämlich, dass die lebenden Hefezellen eine viel kräftigere Wirkung ausüben als dieselbe Zellmenge in zerriebenem Zustande. Beim Zerreiben wird also das gärungserregende Vermögen der Zellen in hohem Grade vermindert, und diese Verminderung führt RUBNER auf die Zerstörung der organischen Struktur der Zellen zurück. Anderseits führte RUBNER Parallelversuche mit lebender und durch Toluol abgetöteter Hefe aus, wobei er die bei der Gärung entwickelte Wärmemenge in beiden Fällen mass. Stets fand er eine grössere Wärmeentwickelung mit lebender Hefe als mit abgetöteter und zwar wurde der Unterschied mit der Dauer des Versuches mehr ausgesprochen. Es muss auch bemerkt werden, dass nach RUBNER die ganze Wärmeentwickelung der Hefezellen an dem Gärungsprozess liegt[6]). Auf eine Abhängigkeit der Oxydationsprozesse in verschiedenen Zellen von der organischen Struktur der-

[1]) Ber. d. chem. Ges. **30**, **31**, **32** (1897—1899).
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **73**, 447 (1911).
[3]) Ber. d. chem. Ges. **33**, 3775 (1900), **35**, 2376 (1902).
[4]) E. BUCHNER u. GAUNT, Ann. Chem. Pharm. **349**, 140 (1906).
[5]) E. BUCHNER u. MEISENHEIMER, Ebenda **349**, 125; siehe auch Ber. d. chem. Ges. **36**, 634 (1903) sowie Zeitschr. physiol. Chem. **37** (1903).
[6]) Arch. (Anat. u.) Physiol. 1912. Suppl.

selben deuten auch Arbeiten von WARBURG, sowie von WARBURG und MEYERHOF hin[1]). Auch die im Tierkörper stattfindenden Oxydationsprozesse finden nach BATELLI und STERN zum Teil nur in der Gegenwart von lebenden Zellen statt[2]).

Es gibt keine für alle Enzyme oder Fermente gemeinschaftlichen chemischen Reaktionen im gewöhnlichen Sinne, und ein jedes Enzym ist nur durch seine Wirkung und die Verhältnisse, unter welchen die letztere sich entfaltet, charakterisiert. Da die Wirkung eines Enzyms auf einen Stoff oder wenige verwandte Stoffe bzw. Gruppen beschränkt ist, so wird dieser Stoff bzw. Stoffgruppe als das Substrat des Enzyms bezeichnet.

In bezug auf die Terminologie sei bemerkt, dass ein Enzym oft nach dem Substrat genannt wird (Amylase, Protease, Lipase); in anderen Fällen ist die Art der Wirkung das bestimmende (Oxydase, Redukase), und schliesslich wird auch ein bei der Wirkung entstehendes Produkt dem Namen zugrunde gelegt (Alkoholase).

Die wichtigsten der bis jetzt studierten enzymatischen Prozesse sind die folgenden:

1. Spaltungsprozesse, welche meistens als hydrolytisch bezeichnet werden können.

2. Oxydationsprozesse.

Von diesen Reaktionen sind die hydrolytischen Spaltungsvorgänge die am besten erforschten und die hier zu erwähnenden allgemeinen Eigenschaften der Enzyme beziehen sich deshalb hauptsächlich auf die hydrolytisch spaltenden Enzyme. Unter diesen sind in erster Linie folgende zu erwähnen:

1. Enzyme, welche Fett und andere Ester unter Bildung von dem entsprechenden Alkohol und Säure spalten. Diese werden Lipasen und Esterasen genannt.

2. Enzyme, welche zusammengesetzte Kohlehydrate unter Bildung von einfacher gebauten aufspalten. Hierher gehören:

a) Disaccharide zerlegende Enzyme, z. B. Saccharase (Invertase, Invertin), Maltase, Laktase, welche auf die entsprechenden Disaccharide, Saccharose (Rohrzucker), Maltose und Laktose (Milchzucker) einwirken.

b) Polysaccharide spaltende Enzyme, z. B. Amylase, Ptyalin. Oft wird der Name Diastase für alle derartig wirkende Enzyme benutzt. In naher Beziehung zu diesen Enzymen stehen auch die besonders in höheren Pflanzen vorkommenden glykosidspaltenden Enzyme, unter welchen das in Mandeln vorkommende Emulsin am besten bekannt ist.

3. Enzyme, welche auf Proteinstoffe oder ihre nächsten Spaltungsprodukte einwirken. Zu diesen sind zu rechnen:

a) Peptidasen und Erepsin, welche Polypeptide bzw. Peptone aufspalten und

[1]) PFLÜGERS Arch. **145**, 277; **148**, 295 (1912); Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2550.
[2]) Bioch Zeitschr. **21**, 487; **30**, 172 (1910); **33**, 315 (1911).

b) *Proteasen*, welchen Proteinstoffe als Substrat dienen (*Pepsin*, *Trypsin*, *autolytische Enzyme*).

Zu den hydrolytischen Enzymen des Tierreiches sind ferner zu rechnen die *Arginase*, welche das Arginin in Harnstoff und Ornithin spaltet, und das hippursäurespaltende *Histozym*. Hierher gehören wahrscheinlich auch folgende zwei Gruppen, nämlich die *Nukleasen*, welche Nukleinsäuren spalten, und die *koagulierenden* Enzyme, *Lab und Trombin*, welche wahrscheinlich als Proteasen wirksam sind. Die desamidierenden Enzyme, welche aus Aminoverbindungen die Gruppe NH_2 abspalten, sind mindestens in gewissen Fällen zu den hydrolytischen Enzymen zu rechnen. Dies ist z. B. der Fall mit der *Adenase* und der *Guanase*, welche unter Abspaltung von Ammoniak die beiden Stoffe Adenin und Guanin in Hypoxanthin bzw. Xanthin überführen; hierher gehört ferner die harnstoffspaltende *Urease*.

Unter Spaltungsprozessen, welche nicht als hydrolytisch zu bezeichnen sind, können die Alkoholgärung von Zucker sowie auch verschiedene andere Gärungsprozesse und ferner die Zerlegung von H_2O_2 unter Einwirkung von *Katalase* erwähnt werden. Letztere Reaktion geschieht nach der Formel



$$H_2O_2 = H_2O + O.$$

Die Enzyme können nur durch ihre Wirkung erkannt werden, und diese wird einerseits durch das allmähliche Verschwinden des Substrates, anderseits durch das Auftreten der dabei gebildeten Produkte nachgewiesen.

Nach dem Gesagten werden die Enzyme innerhalb der lebenden Zellen gebildet, aber, so viel wir wissen, sind dieselben imstande ihre Wirkung auszuüben, auch nachdem sie die Zellen verlassen haben oder die Zellen abgetötet sind, vorausgesetzt, dass die Enzyme selbst nicht mit den Zellen zusammen zerstört wurden.

In der Form von fertigen Enzymen oder Vorstufen derselben werden manche Enzyme von den Zellen abgesondert, und mehrere Autoren unterscheiden zwischen Enzymen, welche ausserhalb der Zellen ihre Wirkung ausüben und demnach *extrazelluläre* Enzyme genannt werden und den sog. *intrazellulären* Enzymen, welche nur innerhalb der Zellen, wo sie gebildet werden, normal wirksam sind. Als Typus der letzteren Gruppe wird die Zymase betrachtet. Mit Rücksicht auf die Versuche von RUBNER betreffs der Gärwirkung der Hefezellen kann es aber in Frage gestellt werden, ob nicht die Wirkung der sog. intrazellulären Enzyme durch die organische Struktur der lebenden Zellen bedingt sein könnte.

Für die *Herstellung der Enzyme* gibt es keine allgemein gültige Methode. Gewisse Enzyme sind, wie eben erwähnt, als solche oder als Proenzyme in Sekreten von Drüsen enthalten; diese können nach Aufsammeln des Sekretes entweder direkt oder event. nach Aktivierung in Arbeit genommen werden. Dies ist der Fall mit den bei der Verdauung wirksamen Enzymen. Andere Enzyme können durch Zerquetschen der Zellen und Auspressen des Zell-

saftes erhalten werden (Zymase, Organenzyme). Wieder andere können durch geeignete Extraktionsmittel aus den Zellen ausgelöst werden. Vielfach angewandt als Extraktionsmittel ist Glyzerin, das sehr haltbare Lösungen liefert; sonst wird wohl am meisten Wasser gebraucht. Gewisse Enzyme sind nicht in Wasser löslich. Hierher gehören besonders einige Lipasen z. B. die in Rizinus-Samen und Brassica-Samen vorhandenen. In solchen Fällen hat man die Presskuche, welche bei der Entölung der Samen übrig bleibt als Enzym verwendet; dieselbe wird also mit der zu spaltenden Fettemulsion in innige Berührung gebracht. In anderen Fällen hat man mit Alkohol und Äther darin lösliche Substanzen entfernt und den ungelösten Rest als Enzym angewandt. Schliesslich werden die das Enzym enthaltenden Zellen bzw. Organe entweder direkt als Enzym gebraucht oder in gewissen Fällen zweckmässiger nach Herstellen mit Hilfe von Alkohol-Äther, Azeton oder anderen Mitteln von sog. Dauerpräparaten (Hefe, Milchsäurebakterien). Wenn die erhaltenen Enzymlösungen bzw. festen Präparate nicht sofort in Arbeit genommen werden, setzt man etwas Toluol oder ein anderes antiseptisches Mittel zu um dieselben vor Fäulnis zu schützen.

Alle die genannten Methoden liefern Enzyme, welche mit anderen Stoffen, besonders mit Eiweiss stark verunreinigt sind. Nur in Ausnahmefällen z. B. bei der Saccharase ist es gelungen, die Eiweisskörper so weit zu entfernen, dass die Lösung die üblichen Eiweissreaktionen nicht gibt, was anderseits die Reinheit des Enzyms in keiner Weise garantiert. In nachweisbar reiner Form ist bis jetzt kein Enzym erhalten worden, und die chemische Zusammensetzung sowie der Bau der Enzyme ist folglich unbekannt. In physikalischer Hinsicht verhalten sich die Enzyme wie Kolloide. Freilich muss man bis auf weiteres unentschieden lassen, ob dies so zu deuten ist, dass die Enzyme selbst kolloide Substanzen sind, oder daran liegen könne, dass dieselben immer mit kolloiden Stoffen vergesellschaftet auftreten. Die Enzyme haben nämlich die Eigenschaft, an andere, besonders fein verteilte feste Stoffe adsorbiert zu werden, und mehr oder weniger intim an denselben zu haften. Auch durch kolloide Stoffe werden die Enzyme aufgenommen. Auch wenn die Enzyme keine Kolloide wären, könnten sie vielleicht durch das Anhaften an Kolloiden kolloide Eigenschaften erwerben. Die Tatsache aber, dass die Enzyme oft in irreversibler Weise an festen Stoffen verfestigt werden, spricht am Nächsten dafür, dass die Enzyme selbst als Kolloide aufzufassen sind. Hierfür spricht auch der Umstand, dass einige Enzyme (z. B. Saccharase) so weit von Eiweiss befreit werden können, dass dieselben Eiweissreaktionen nicht ergeben, aber trotzdem nicht durch Pergamentpapier dialysieren.

In bezug auf die Adsorption von Enzymen sei bemerkt, dass dieselbe selektiv wirken kann, was wohl zuerst von HEDIN beobachtet wurde. Er fand, dass zwei in der Milz vorhandene proteolytisch wirkende Enzyme bei der Adsorption aus neutraler Lösung durch Kieselgur verschieden sich verhalten. Das eine, in alkalischer Lösung wirkende Enzym wird sehr stark adsorbiert,

während das andere, in saurer Lösung wirkende, entweder nicht oder in sehr beschränktem Grade aufgenommen wird. Knochenkohle adsorbierte beide Enzyme in dem gleichen Umfange[1]). Ausgedehnte Untersuchungen über die spezifische Adsorption von Enzymen sind von MICHAELIS und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden[2]). Dabei glaubt MICHAELIS gefunden zu haben, dass es Adsorptionsprozesse gibt, bei denen der elektrische Ladungssinn von Adsorbens und adsorbiertem Stoff massgebend ist und zwar in der Weise, dass beide entgegengesetzte Ladungen besitzen müssen, damit Adsorption stattfinden soll. Mit dem anodisch wandernden (negativen) Kaolin und der katodisch wandernden (positiven) Tonerde wurden folgende Ergebnisse erhalten. Saccharase wird bei jeder Reaktion durch Tonerde adsorbiert, bei keiner Reaktion aber durch Kaolin. Dies wird dadurch verständlich, dass die Saccharase von der Reaktion unabhängig negative Ladung führt. Bei der Adsorption anderer Enzyme ist die Reaktion der Lösung von Bedeutung und zwar in der Weise, dass die Enzyme in saurer Lösung positive und in alkalischer Lösung negative Ladung annehmen (S. 135). Deshalb wird Malzdiastase nur in saurer Lösung durch Kaolin adsorbiert und durch Tonerde vorzugsweise bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Dass Speicheldiastase sowie Pepsin bei jeder Reaktion durch Tonerde und Kaolin adsorbiert werden, scheint aber mit der Theorie von MICHAELIS nicht gut übereinzustimmen. Nach MICHAELIS würde es in den angeführten Fällen um sog. elektrochemische Adsorption sich handeln (S. 86).

Neben dieser Adsorption kommt auch nach MICHAELIS bei den Enzymen Fälle von sog. mechanischer Adsorption vor, vor allem bei der Adsorption durch Kohle und andere elektrisch indifferente Substanzen. Manche Beispiele von Aufnahme der Enzyme seitens Pulver sind von GLAESSNER[3]) und DAUWE[4]) gegeben. Letzterer fasste den Adsorptionsprozess als die Bildung einer sog. festen Lösung des Enzyms in dem Pulver auf. Mehr eingehende Untersuchungen über denselben Gegenstand sind von HEDIN ausgeführt worden[5]). Derselbe prüfte zunächst die Aufnahme von Trypsin durch Knochenkohle und fand, dass das Verhältnis zwischen der Konzentration auf der Kohle und der in der Lösung nicht konstant ist, wie es sein sollte, wenn es um eine feste Lösung sich handelte (S. 75) sondern mit der Abnahme der Kohle (oder, was auf dasselbe hinauskommt, Zunahme der totalen Enzymmenge) sinkt, wie es gewöhnlich bei Adsorptionsprozessen geschieht. Die adsorbierte Enzymmenge nimmt bis zu einer gewissen Grenze mit der Zeit zu. Bei 37° wird mehr Enzym adsorbiert als bei niederer Temperatur. Wird aber Kohle, welche bei 37° Enzym aufgenommen hat, auf 0° abgekühlt, so gibt es kein Enzym ab. Ebensowenig lässt mit Wasser Trypsin aus der Kohle sich ausziehen. Nach

[1]) Bioch. Journ. **2**, 112 (1906).
[2]) Bioch. Zeitschr. **7**, 488 (1907); **10**, 283; **12**, 26 (1908).
[3]) HOFMEISTERS Beitr. **1**, 13 (1902).
[4]) Ebenda, **6**, 426 (1905).
[5]) Bioch. Journ. **1**, 484 (1906).

diesen zwei Tatsachen zu urteilen, ist der Prozess nicht umkehrbar. Bei umkehrbaren Vorgängen wird nämlich im allgemeinen das Gleichgewicht verschoben, sowohl wenn die Temperatur wie wenn die Konzentration geändert werden (S. 120). Für eine irreversible Bindung des Enzyms an der Kohle spricht auch das sog. Reihenfolgephänomen, oder die Tatsache, dass mehr Enzym aufgenommen wird, wenn man zunächst die Kohle einige Zeit auf das Enzym einwirken lässt und dann die Menge wirksamen Enzyms durch Zugabe von Kasein als Substrat bestimmt, als wenn das Substrat bereits vom Anfang ab zugegen ist. Das Kasein verhindert also bis zu einem gewissen Grade die Aufnahme von Trypsin seitens der Kohle. Es wurde sogar gefunden, dass Kasein, wenn es einer Kohlesuspension zugegeben wird, in welcher vorhandenes Trypsin bereits vollständig durch die Kohle aufgenommen ist, einen geringen Teil des Enzyms wieder in aktive Form überführen kann, wahrscheinlich aus dem Grunde, dass das Kasein selbst durch die Kohle adsorbiert wird. Dadurch könnte ein geringer Teil des vorher seitens der Kohle adsorbierten Trypsins freigemacht und wieder in aktive Form übergeführt werden [1]). Dass das Trypsin infolge eines Adsorptionsprozesses frei und wirksam wird, ist auch aus dem Grunde wahrscheinlich, dass mehr Enzym frei wird je höher die Temperatur ist, bei welcher das Kasein auf die Kohlesuspension einwirkt; ebenso ist die Menge des anwesenden Wassers ohne Belang für die Menge des freigesetzten Trypsins. Dies bedeutet, dass die durch die Kohle adsorbierte Kaseinmenge mit der Temperatur zunimmt und von der Verdünnung unabhängig ist, in der gleichen Weise wie die adsorbierte Trypsinmenge (siehe oben). Infolge des Zusatzes von Kasein, das an der Kohle verfestigt wird, geschieht also in sehr beschränktem Grade eine Loslösung des bereits vorher an der Kohle adsorbierten Trypsins. An der Tatsache, dass um so weniger Enzym freigemacht wird, eine je längere Zeit dasselbe mit der Kohle in Berührung mit dem Enzym gelassen wurde, bevor das Kasein zugesetzt wurde, liegt das oben besprochene sog. Reihenfolgephänomen. Da die freigebliebene Enzymmenge immer auf Grund deren Einwirkung auf zugesetztes Substrat bestimmt werden muss, so geht aus dem Gesagten hervor, dass die freie Enzymmenge grösser ausfallen wird, wenn die Einwirkung auf das Substrat in der Gegenwart der für die Adsorption angewandte Kohle geschieht als wenn die Kohle zunächst abfiltriert wird, (siehe ferner hierüber die Hemmung der Enzymwirkung). Aus dem Gesagten erleuchtet, dass das Trypsin gewissermassen an der Kohle verfestigt wird, dass aber das einmal aufgenommene Enzym durch Zusatz von Kasein zum geringen Teil wieder freigemacht werden kann. Das Enzym wird folglich bei der Aufnahme seitens der Kohle nicht vernichtet. Einige der Befunde von HEDIN mit Trypsin wurden von E. FALK und A. STICKER nachgeprüft und bestätigt [2]).

Die mit Knochenkohle und Trypsin gewonnenen Resultate wurden später

---

[1]) Bioch. Journ. 2, 81 (1906).

[2]) Münch. med. Wochenschr. 57 (1910).

von HEDIN mit Kohle und Lab in allen Beziehungen bestätigt[1]). Nur konnte hier das durch Kohle adsorbierte Enzym ausser durch gewisse kolloide Substanzen (mit HCl behandeltes Serum oder Eierklar sowie irgendwelchen Bestandteil der Milch) auch in sehr geringen Mengen durch konzentrierten Traubenzucker in Freiheit gesetzt werden. Ähnlich verhält sich auch durch Kohle aufgenommene Saccharase, indem dieselbe durch Rohrzucker zum geringen Teil wieder freigemacht wird (ERIKSSON)[2]).

Saponin wird auch durch Kohle adsorbiert und aus diesem Grunde ist dasselbe imstande, die Aufnahme seitens der Kohle von Lab und von Trypsin zu beeinträchtigen. Bereits adsorbiertes Lab kann durch Saponin zum geringen Teil wieder in Freiheit gesetzt werden. In ähnlicher Weise wie das Saponin wirkt auch in einigen Beziehungen sehr fein verteiltes Cholesterin (JAHNSON-BLOHM)[3]).

Schüttelinaktivierung der Enzyme. Es ist von verschiedenen Forschern beobachtet worden, dass Enzymlösungen, wenn dieselben geschüttelt werden, an Wirksamkeit einbüssen[4]). Am eingehendsten ist diese sog. Schüttelinaktivierung an dem Kalbslab von S. und S. SCHMIDT-NIELSEN studiert worden. Dieselben fanden, dass wenn eine Lablösung, nachdem sie durch kräftiges Schütteln einen Teil ihrer Wirksamkeit verloren hat, ruhig stehen gelassen wird, bald wieder an Wirksamkeit zunimmt. Wird aber die geschüttelte Enzymlösung sofort von dem Schaume getrennt, so nimmt dieselbe nicht an Wirksamkeit zu. Sobald im geschüttelten Systeme der Schaum völlig verschwunden ist, findet keine Zunahme der Aktivität mehr statt. Wird der beim Schütteln gebildete Schaum sofort herausgehoben, zeigt die aus demselben nachher gebildete Flüssigkeit eine vermehrte laberregende Fähigkeit. Dies wird alles darauf zurückgeführt, dass während des Schüttelns infolge Oberflächenkräfte eine Konzentrierung des Enzyms an der Oberfläche des gebildeten Schaumes stattfindet. Nach dieser Ansicht liegt also hier ein Adsorptionsvorgang vor. Da aber das Enzym nur zum Teil reaktiviert werden kann, liegt die Schüttelinaktivierung nur zum Teil an Adsorption im Schaume. Verschiedene Stoffe wie Salzsäure und besonders Saponin haben das Vermögen, die Schüttelinaktivierung des Labs herabzusetzen bzw. zu verhindern. HARLOW und STILES schüttelten Lösungen von Speicheldiastase mit Glasperlen; dabei verlor die Enzymlösung an Wirksamkeit. Rauh gemachte Glasperlen wirkten energischer als durch Schmelzen in der Flamme geglättete. Die Inaktivierung wurde hier auf Adsorption des Enzyms durch die Perlen zurückgeführt.

Kataphorese der Enzyme. Überführungsversuche mit Enzymen scheinen zuerst von BIERRY, HENRI und SCHAEFFER ausgeführt worden

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **60**, 85; **63**, 143 (1909).

[2]) Ebenda **72**, 313 (1911).

[3]) Ebenda **82**, 178 (1912).

[4]) ABDERHALDEN und GUGGENHEIM, Zeitschr. physiol. Chem. **54**, 331 (1907); SIGNE und SIGVALD SCHMIDT-NIELSEN, Ebenda **60**, 426 (1909); **68**, 317 (1910); SHAKLEE u. MELTZER, Centralbl. Physiol. **23**, 3 (1909); HARLOW und STILES, Journ. biol. Chem. **6**, 359 (1909).

zu sein [1]). Mehrere Enzyme wurden untersucht und zwar in sehr stark dialysierten Lösungen. Nur eines der geprüften Enzyme, nämlich die Diastase aus dem Pankreassaft des Hundes wanderte zur Kathode; alle die übrigen Enzyme wurden zur Anode überführt. Dann hat MICHAELIS die Wanderungsrichtung von Enzymen bei verschiedener Reaktion geprüft [2]). Saccharase wandert anodisch sowohl in neutraler Lösung wie in schwach saurer. Trypsin und Pepsin wandern anodisch in neutraler Lösung aber kathodisch in schwach saurer. Malzdiastase wandert bei neutraler und schwach saurer Reaktion zur Kathode, bei alkalischer zur Anode. Nach MICHAELIS verhält sich also die Saccharase wie eine ausgesprochene Säure, während die übrigen untersuchten Enzyme amphotere Eigenschaften besitzen: Trypsin und Pepsin sind in neutraler Lösung negativ geladen, werden aber durch Säure umgeladen, während Malzdiastase bei neutraler Reaktion positiv geladen ist und durch Alkali umgeladen wird. Demnach gibt es für die amphoteren Enzyme einen isoelektrischen Punkt, wo die Enzyme in beiden Richtungen wandern (vergl. S. 71 u. 72). ISCOVESCO fand, dass Pepsin in saurer sowie auch Katalase in neutraler Lösung kathodisch wandern aber bald durch den Strom zerlegt werden [3]). Indessen fanden PEKELHARING und W. E. RINGER, dass die Wanderungsrichtung des Schweinepepsins durch die Zugabe von Serumalbumin sowie von einer geringen Menge von Albumosen sehr wesentlich beeinflusst wird, und die Lage des isoelektrischen Punktes bezieht sich folglich nur auf das benutzte Pepsin-Albumingemisch [4]).

Optimale Reaktion für die Enzymwirkung. Mit der elektrischen Ladung der Enzyme sowie auch mit ihrer verschiedenen Resistenzfähigkeit gegen die Einwirkung von Alkalien und Säuren hängt wahrscheinlich in irgendwelcher Weise die Tatsache zusammen, dass ihre Wirkung von der Reaktion der Lösung in hohem Grade abhängig ist. So wirkt bekanntlich das Pepsin in saurer und das Trypsin am besten in sehr schwach alkalischer Lösung. Die Bedeutung der Reaktion für die Enzymwirkung hat besonders SÖRENSEN hervorgehoben und er hat auch selbst eingehende Untersuchungen über die Bedeutung der Konzentration der H-Ionen bei der Wirkung von Saccharase, Katalase und Pepsin ausgeführt [5]). Derselbe fand, dass die optimale Konzentration der H-Ionen bei der Saccharasewirkung beinahe dieselbe bleibt, unabhängig von der Art und Menge des Enzyms und $10^{-4,5}$ normal. Da bei neutraler Reaktion die Konzentration der H-Ionen $= 10^{-7,07}$ ist, so bedeutet dies, dass die Saccharase bei sehr schwach saurer Reaktion am besten wirkt. Die optimale Reaktion verschiebt sich mit wachsender Versuchsdauer ein wenig gegen die alkalische Seite hin. Die Katalase zeigt nach SÖRENSEN ihre beste Wirkung in der Nähe des Neutralpunktes und sowohl bei Katalase- wie bei

[1]) Compt rend. soc. biol. 1907, S. 226.
[2]) Bioch. Zeitschr. **16**, 81, 486; **17**, 231 (1909).
[3]) Ebenda **24**, 57 (1909).
[4]) Zeitschr. physiol. Chem. **75**, 282 (1911); vergl. auch **76**, 385 (1911).
[5]) Bioch. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

der Pepsin-Wirkung wird die optimale H-Ionen-Konzentration mit zunehmender Versuchsdauer gegen die saure Seite verschoben. MICHAELIS und DAVIDSOHN bestimmten die optimale H-Ionenkonzentration bei der Saccharasewirkung zu 10^{-5}—10^{-4} oder etwa die gleiche Zahl wie die SÖRENSEN gefunden hatte[1]; für die Maltase-Wirkung fanden MICHAELIS und RONA die Zahl $10^{-6,1}$—$10^{-6,8}$ oder gerade eben saure Reaktion[2]).

Zerlegung der Enzyme.

Die Enzyme verlieren bei genügender Erhitzung der wässrigen Lösungen ihre spezifische Wirkungsfähigkeit, und bereits bei gewöhnlicher Temperatur werden dieselben allmählich zerlegt. Die Gegenwart gewisser Stoffe z. B. Säuren oder Alkalien wirkt bisweilen auf die Enzyme schädlich. Anderseits können die Enzyme durch die Anwesenheit gewisser anderer Stoffe vor Zerstörung geschützt werden. Die reinsten Enzyme sind überhaupt gegen schädliche Einflüsse die empfindlichsten. Die schützende Einwirkung einiger Stoffe liegt wahrscheinlich daran, dass dieselben eine Verbindung irgendwelcher Art z. B. Adsorptionsverbindungen mit den Enzymen einzugehen imstande sind. Gewöhnlich werden die Enzyme bei genügender Erhitzung ihrer neutralen wässrigen Lösungen auf 60—70° dauernd vernichtet. Eine saure oder alkalische Lösung wird oft bei niederer Temperatur zerlegt. Bei der Gegenwart von denjenigen Stoffen, auf welche die Enzyme einwirken können, sind dieselben mehr widerstandsfähig. Dies wurde von O'SULLIVAN und TOMPSON für Invertin mit Rohrzucker konstatiert[3]), ferner von BAYLISS und STARLING[4]) sowie von HEDIN[5]) für Trypsin mit Eiweiss, von HEDIN für die β-Protease der Milz mit Eiweiss[6]), von TAYLOR für Lipase mit Fett[7]), von ROSENTHALER für Emulsin, Diastase, Invertin mit Eiweiss[8]). Anderseits fanden EULER und KULLBERG, dass die im wässrigen Extrakt der Trockenhefe anwesenden Eiweissstoffe und Kohlenhydrate auf die Hitzebeständigkeit des Invertins keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss ausüben, sofern man dafür sorgt, dass die Konzentration der H-Ionen die gleiche bleibt. Die Schutzwirkung des Rohrzuckers ist nach EULER und KULLBERG gering[9]).

MADSEN und WAHLBUM haben die Zersetzung von Enzymen bei verschiedenen Temperaturen verfolgt und gefunden, dass die Zersetzung von Trypsin, Pepsin und Lab bei gegebener Temperatur monomolekular verläuft, d. h. dass die Geschwindigkeit der Reaktion in jedem Augenblicke der jeweiligen Konzentration des Enzyms proportional ist[10]). Dasselbe fanden auch HUDSON und

1) Bioch. Zeitschr. **35**, 386 (1911).
2) Ebenda **57**, 70 (1913).
3) Journ. chem. Soc. **57**, 926 (1890).
4) Journ. Physiol. **30**, 71 (1904).
5) Ebenda **32**, 474 (1905).
6) Ebenda **30**, 173 (1904).
7) Journ. biol. chem. **2**, 90 (1906).
8) Bioch. Zeitschr. **26**, 9 (1910).
9) Zeitschr. physiol. Chem. **71**, 134 (1911).
10) ARRHENIUS, Immunochemie, Leipzig 1907, S. 58.

PAINE für die Zerstörung von Invertin durch Säure[1]). Wenn A die anfängliche Wirksamkeit des Enzyms bedeutet und x die Wirkung des zur Zeit t zerlegte Menge desselben, so kann der Geschwindigkeitskoeffizient der Enzymzerstörung durch die Formel einer monomolekularen Reaktion

$$k = \frac{1}{t} \log \frac{A}{A - x}$$

ausgedrückt werden. HUDSON und PAINE bekamen bei Messungen folgende Zahlen. Das Enzym wurde mit 0,02 normal HCl behandelt.

t (Min.)	Aktivität	k
0	50,5	—
25	39	0,0045
40	33,1	0,0046
55	28,4	0,0044
70	24,9	0,0044
85	22	0,0042
115	17,7	0,0040.

Mit verschieden starker Säure wurden folgende Zahlen erhalten:

Konz. von HCl		k
0,5	norm.	365
0,4	—	96
0,3	—	42
0,02	—	4
0,015	—	1
0,01		0.

Analoge Resultate wurden bei der Zerlegung von Invertin mit Alkali erhalten.

Auch gegen Licht sind gewisse Enzyme empfindlich. So fand SCHMIDT-NIELSEN, dass Lab durch Licht geschädigt wird und zwar durch die ultravioletten Strahlen[2]). Zu den gleichen Ergebnissen gelangten bei Versuchen mit Invertin JODLBAUER und TAPPEINER[3]). Auch die sichtbaren Strahlen können indessen in gewissen Fällen (Peroxydase, Hämase) in Gegenwart von Sauerstoff schädigend einwirken[4]). In diesem Falle wird bisweilen die Lichtwirkung durch Zusatz von fluoreszierenden Substanzen (z. B. Eosin) um das vielfache beschleunigt. Dies wurde mit Diastase, Papayotin und Invertin konstatiert[5]), ferner mit Hefe und Azetondauerhefe[6]) sowie auch mit Lab[7]) und Katalase[8]).

1) Journ. amer. chem. soc. 32, 774 (1910).
2) HOFMEISTERS Beitr. 5, 355 (1904); 8, 481 (1906).
3) Deutsch. Arch. klin. Med 87, 373 (1906).
4) JAMADA und JODLBAUER, Bioch. Zeitschr. 8, 61 (1907); Ber. d. chem. Ges. 41, 225 (1908).
5) TAPPEINER, Ber. d. chem. Ges. 36, 3035 (1903).
6) TAPPEINER, Bioch. Zeitschr. 8, 47 (1908).
7) HUBER, Arch. Hygiene 54, 53 (1905).
8) ZELLER, Inaug. Diss., München 1907, S. 44 (nach. Bioch. Zentralbl. 8, S. 62).

Die schädigende Einwirkung des Lichtes auf Invertin bei Sauerstoffanwesenheit wird durch Rohrzucker sowie durch verschiedene andere Kohlehydrate gehemmt (JODLBAUER)[1]. Da die Schädigung der Enzyme durch die sichtbaren Strahlen nach dem Gesagten möglicherweise als ein Oxydationsprozess aufzufassen ist, so hat JODLBAUER geprüft, ob die Anwesenheit von Sauerstoff auch für die Zerstörung von Invertin durch Wärme von Belang ist; dies war nicht der Fall[2]. H. AGULHON teilt die von ihm untersuchten Enzyme je nach der Strahlenwirkung in drei Gruppen ein[3]:

1. Saccharase, Laccase (Oxydase) und Tyrosinase, welche bei Anwesenheit von Sauerstoff durch gewöhnliche Lichtstrahlen angegriffen werden, weniger rasch bei Abwesenheit von Sauerstoff.

2. Katalase und Emulsin, welche in Vakuum durch allerlei Strahlen zerlegt werden, jedoch weniger rasch als bei Sauerstoffanwesenheit.

3. Lab, das durch ultraviolette Strahlen bei Gegenwart oder Abwesenheit von Sauerstoff stark angegriffen wird.

Über die Einwirkung der ultravioletten Strahlen auf Pankreassaft, Magensaft und die Enzyme verschiedener Organe und Gewebe sind Untersuchungen von DELEZÈNNE und LISBONNE[4] sowie von N. SIEBER[5] ausgeführt worden.

Der Reaktionsverlauf bei der Vernichtung der Enzyme durch die ultravioletten Strahlen ist zuerst von DREYER und HANSSEN verfolgt worden[6]. Dabei stellte sich heraus, dass die Abschwächung der Wirkung von Hefe, Trypsin und Papayotin bei fortgesetzter Belichtung nach der Gleichung einer monomolekularen Reaktion zunimmt. Dasselbe konnten S. und S. SCHMIDT-NIELSEN für die Abschwächung der Labwirkung konstatieren[7]. Der Geschwindigkeitskoeffizient der Enzymzerlegung war von der Temperatur, wenn dieselbe 24^0 nicht überstieg, fast unabhängig.

Röntgenstrahlen üben nach RICHTER und GERHARTZ keine Einwirkung auf Lab, Pepsin, Trypsin und Papayotin aus[8]. Dagegen fanden H. MEYER und FR. BEHRING eine geringe zerlegende Wirkung von Röntgenstrahlen auf Peroxydase aus Meerrettig und auf die Protease des Hefepresssaftes[9].

Die Einwirkung von Radium auf Enzyme ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Dabei hat man aber zu berücksichtigen, dass die Einwirkung verschieden ist, je nachdem ein Salz, die Emanation oder die Bestrahlung angewandt wird. Auch lassen sich andere Resultate erwarten, je nachdem das Enzym oder das Enzym + Substrat der Behandlung unterworfen

[1]) Bioch. Zeitschr. **3**, 488 (1907).
[2]) Ebenda **3**, 483.
[3]) Ann. Inst. Pasteur **26**, 38 (1912).
[4]) Compt. Rend. **155** 788 (1912).
[5]) Zitiert nach Bioch. Centralbl. **15**. Nr. 1498.
[6]) Compt. Rend. **145**, 564 (1907).
[7]) Zeitschr. physiol. Chem. **58**, 233 (1908).
[8]) Berl. klin. Wochenschr. **45**, 646 (1908).
[9]) Fortschr. Röntgenstr. **17**, 33 (1912).

werden. Das Radium entsendet, wie bekannt, α-, β- und γ-Strahlen, von welchen die α-Strahlen bereits durch geringe Schichtdicken des Mediums, der Luft, oder des umschliessenden Glases, Glimmers oder Metalles absorbiert werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarten kann nach Körösy darauf zurückgeführt werden, dass ein Radiumsalz, direkt angebracht alle drei Arten von Strahlen aussendet, während die Emanation als solche nur die α-Strahlen und die Radiumstrahlung β- und γ-Strahlen enthalten. Nach Körösy wird hier eine Zusammenstellung der von verschiedenen Forschern erhaltenen Ergebnisse der Einwirkung auf Enzyme bzw. Enzyme + Substrat gegeben [1]).

Ra-Salz		Ra-Emanation		Ra-Bestrahlung	
Rein	+ Substrat	Rein	+ Substrat	Rein	+ Substrat
Trypsin [12]) +	Trypsin [7]) +	Trypsin [12]) +	Diastase [10]) *) +	Invertin [4]) —	Autolyse [2]) [3]) +
Invertin [7]) †) 0		Invertin [7]) †) 0	Trypsin [7]) +	Emulsin [4]) —	Trypsin [4]) 0
		Trypsin [11]) †) 0	Autolyse [9]) +	Ptyatin [8]) —	Chymosin [4]) 0
		Pepsin [11]) †) 0		Trypsin [8]) —	Trombin [4]) 0
				Trypsinogen [4]) —	Trypsin [7]) —
				Pepsin [8]) —	
				Chymosin [5]) —	
				Invertin [6]) [7]) †) 0	
				Diastase [6]) 0	
				Pepsin [7]) †) 0	
				Chymosin [4]) 0	
				Trypsin [13]) †) +	

+ = befördend, — = hemmend, 0 = wirkungslos.

Wie ersichtlich sind die Ergebnisse verschiedener Forscher etwas strittig. Es scheint aber ein bestimmter Unterschied zu existieren zwischen den Wirkungsweisen von einerseits Salz und Emanation und anderseits Bestrahlung besonders in bezug auf die Proteolyse. Loewenthal ist auf Grund der experi-

[1]) Pflügers Arch. 137, 125, (1911).
[2]) Neuberg, Zeitschr. für Krebsforschung 2, 171, 1904.
[3]) Wohlgemuth, Berl. Klin. Wochenschr. 1904, S. 704..
[4]) Henri und Mayer, Compt. rend. soc. biol. 56, 230, 1904.
[5]) Schmidt-Nielsen, Hofm. Beitr. 5, 398, 1904, 6, 175, 1905.
[6]) Jodlbauer, Deutsch. Arch. für klin. Med. 80, 488, 1904.
[7]) Bergel und Braunstein, Med. klin. 1905, 310.
[8]) Willcock, Journ. of Physiol. 34, 207, 1906.
[9]) Loewenthal und Edelstein, Bioch. Zeitschr. 14, 485, 1908.
[10]) Loewenthal und Wohlgemuth, Ebenda 21, 476, 1909.
[11]) Jansen nach Biochem. Zentralbl. 8, 759.
[12]) Sticker und Falk, Berl. klin. Wochenschr. 1910, 1049.
[13]) Danysz, Compt. rend. 137, 1296, 1903.
†) Unsicher ob bloss Enzymlösung oder + Substrat.
*) Zuweilen wirkungslos.

mentellen Befunde geneigt anzunehmen, dass die biologisch nachweisbaren Wirkungen der Radiumemanation in einer Aktivierung der Körperfermente zu suchen ist.[1])

Diffusion von Enzymen.

Was zunächst die freie Diffusion betrifft, so erleidet es wohl keinen Zweifel, dass die Enzyme, wie andere Kolloide nur sehr langsam diffundieren. Über diesen Verlauf haben HERZOG und KASARNOWSKI Messungen ausgeführt, welche für die Diffusionskonstante folgende Werte ergaben:[2])

Pepsin	0,070
Lab	0,066
Invertin	0,033
Emulsin	0,036.

Die entsprechende Ziffer war für

Ovalbumin	0,059
Ovomukoid	0,044.

Derartige Bestimmungen haben aber nur einen begrenzten Wert, da die Enzyme nicht rein erhalten werden können und die Verunreinigungen die Diffusion der Enzyme wahrscheinlich beeinflussen.

Versuche über die Membrandiffusion oder Dialyse der Enzyme sind von M. JACOBY unter Benutzung besonders präparierten Amnionmembranen ge macht worden[3]). Derselbe fand, dass sowohl Pepsin wie Lab nach 6—7 Tagen in nachweisbaren Mengen durch die Membran passiert waren. Ebenso passieren nach BIERRY und SCHAEFFER Laktase sowie Emulsin von dem Verdauungskanal der Schnecken leicht durch eine Kollodiummembran. Wird dagegen die Membran mit Lezithin oder Cholesterin imprägniert, so wird die Passage sehr erschwert.[4]) LEVY fand, dass Ptyalin, Lab, Pepsin und Taka-Diastase nicht aber Trypsin durch Kollodium dialysieren.[5]) Nach VANDEVELDE vermögen Invertin, Maltase, Lab, Zymase und Katalase nicht durch eine Zellulosemembran zu dringen.[6]) Auch sonst gilt es wohl als eine allgemeine Erfahrung, dass die Enzyme durch Dialyse durch Pergamentpapier von dialysablen Stoffen geschieden werden können.

Es mag schliesslich mit Rücksicht auf derartige Versuche daran erinnert werden, dass das Verschwinden der Enzymwirkung der im Dialysierschlauch enthaltenen Lösung nicht beweist, dass das Enzym wegdialysiert ist, da dasselbe durch das Material des Dialysierschlauches adsorbiert oder während des Versuches einfach zerlegt sein könnte. Nur wenn das Enzym nach der Anwendung einer dichten Membran im Aussenwasser nachgewiesen werden kann,

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 48, Nr. 7 (1910).
[2]) Koll. Zeitschr. 2, 1 (1907).
[3]) Bioch. Zeitschr. 1, 63 (1906).
[4]) Compt. rend. soc. biol. 62, 723 (1907).
[5]) Journ. inf. diseases 2, 1 (1905).
[6]) Bioch. Zeitschr. 1, 408 (1906).

ist dessen Dialyse als bewiesen anzusehen. Auch kann es eintreffen, dass eine für die Enzymwirkung notwendige Substanz weggeht, während das eigentliche Enzym zurückbleibt (siehe S. 143).

In diesem Zusammenhange soll auch die Filtration von Enzymlösungen abgehandelt werden. BIERRY und SCHAEFFER fanden bei ihren eben erwähnten Membranversuchen, dass die Lösungen von Laktase und Emulsin beim Filtrieren durch Kollodiumsäckchen, welche mit Lezithin oder Cholesterin imprägniert waren, stark konzentriert wurden, indem wohl das Wasser aber nicht die Enzyme durch die Membran drangen. LEVY fand das Verhalten folgender Enzyme beim Filtrieren durch die angegebenen Filtra wie folgt:

	Gehärtetes Filtr. papier	Berkefeld	Kollodium
Ptyalin	—	+	—
Lab	—	—	—
Pepsin	—	zum Teil	—
Taka-Diastase	+	+	zum Teil
Trypsin	—	zum Teil	—

+ bedeutet, dass das Enzym durch das Filter passiert, — dass es nicht passiert.[1]) Ausgedehntere Untersuchungen mit Kollodiummembranen sind von STRADA ausgeführt worden.[2]) Nach diesen wird das Pepsin durch die Membran zurückgehalten. Das Trypsinogen passiert unverändert durch die Membran und kann nachher aktiviert werden; die Enterokinase bleibt dagegen zurück.

Bei allen Membranversuchen, sei es dass dieselben als Diffusions- oder Filtrationsversuche angeordnet sind, darf man aber nicht vergessen, dass das Membranmaterial einen bedeutenden Teil der zu prüfenden Stoffe adsorbieren kann. Als Beweis hierfür mag nach BECHHOLD eine Zusammenstellung der Ergebnisse von Versuchen zitiert werden, welche von LEVY mit verschiedenen Enzymen ausgeführt wurden.[3]) Es bedeutet 0 nicht adsorbiert, t teilweise adsorbiert und s stark adsorbiert.

	Filtermaterial:		
	Gehärtetes Filtr. pap.	Berkefeld	Kollodiumhaut
Ptyalin	s	0	0
Taka-Diastase	0	0	t
Lab	s	s	s
Pepsin	s	t	s
Trypsin	s	s	s

Aus BECHHOLDs eigenen Filtrationsversuchen geht hervor, dass Lab durch Eisessigkollodiumfiltra in hohem Grade adsorbiert wird. Dasselbe ist auch der Fall mit anderen physiologisch wirksamen Stoffen, z. B. Arachnolysin und Staphylolysin; dagegen wurde Diphtherietoxin nicht adsorbiert.

[1]) Journ. inf. dis. 2, 1 (1905).
[2]) Ann. inst. Past. 22, 982 (1908).
[3]) Zeitschr. physik. Chem. 60, 285 (1907).

Auch die Reaktion der Lösung soll für die Filtration von Bedeutung sein, wie aus Versuchen von HOLDERER hervorzugehen scheint[1]).

Zusammengesetzte Enzyme. Ebensowenig wie es bis jetzt gelungen ist, ein Enzym frei von nichtenzymatischen Verunreinigungen herzustellen, ebensowenig darf man behaupten, dass nicht ein sogen. Enzym ein Gemenge von mehreren verwandten Enzymen sein könnte. In der Tat geschehen mehrere enzymatische Prozesse stufenweise, und es wäre wohl möglich, dass die verschiedenen Stufen durch ungleiche Enzyme bedingt wären. So könnte die Zersetzung von Eiweiss bis zur Bildung von Aminosäuren über Albumosen, Peptone und Polypeptide als Zwischenprodukte das Resultat der Wirksamkeit mehrerer Enzyme sein, die nacheinander oder miteinander parallel in Wirksamkeit treten. Vermag doch das Erepsin genuine Eiweisskörper im allgemeinen nicht anzugreifen wohl aber den Spaltungsprozess fortzusetzen, wenn derselbe durch andere Enzyme (Pepsin, Trypsin) angefangen worden ist. Dass das Emulsin als ein Gemenge von mehreren Enzymen aufzufassen ist, scheint aus den Untersuchungen von ROSENTHALER hervorzugehen (S. 174).

Vorstufen der Enzyme. Wie bereits erwähnt, werden die Enzyme innerhalb der lebenden Zellen gebildet, obwohl dieselben in gewissen Fällen ihre hauptsächliche Wirkung ausserhalb der Zellen entfalten. In einigen solchen Fällen sondern die Zellen nicht die fertigen Enzyme ab, sondern Substanzen, welche erst, nachdem sie die Zellen verlassen haben, in wirksame Enzyme übergeführt werden. Diese unwirksamen Muttersubstanzen der Enzyme werden Proenzyme oder Zymogene genannt. Solche Proenzyme von Pepsin und Lab sind in der Magenschleimhaut vorhanden, und die genannten Enzyme kommen in einer neutralen Infusion der Magenschleimhaut zum grössten Teil als Zymogene vor. Diese werden beide durch die von der Magenschleimhaut abgesonderte Salzsäure in die wirksamen Enzyme übergeführt. Wie HEDIN wahrscheinlich gemacht hat, besteht das Labzymogen vielleicht aus Lab und einer hemmenden Substanz, welche bei der Aktivierung des Zymogens mit Salzsäure zerlegt wird[2]). Anderseits ist es ihm gelungen in gewissen Fällen, z. B. in dem Labzymogen des Kalbsmagens, durch Behandlung mit schwachem Ammoniak das Lab zum Teil zu zerstören, wodurch die Hemmungswirkung zur Geltung kommt. Auch das Trypsin wird gewöhnlich in unwirksamer Form von der Pankreasdrüse abgesondert. Der inaktive Pankreassaft wird einerseits durch die von der Darmschleimhaut abgesonderte Enterokinase aktiviert, anderseits durch Zusatz von löslichen Ca-Salzen. Über den bei der Aktivierung wirksamen Mechanismus ist nichts Sicheres bekannt. Da die Enterokinase durch Hitze zerlegt wird, betrachtet man auch dieselbe gewöhnlich als ein Enzym. Indessen wird das Trypsinogen d. h. das Zymogen des Trypsins auch im wässrigen Infuse der Drüse aktiviert; es gibt also auch noch andere Faktoren als die oben genannten, welche für die Aktivierung von Bedeutung sind.

[1]) Zitiert nach Biochem. Zentralbl. 12 Nr. 306 (1911).

[2]) Zeitschr. physiol. Chem. 72, 187 (1911).

Ausser den genannten Enzyme gibt es auch andere, welche als Proenzyme bekannt sind.

Unter der Benennung Co-Enzyme (auch Aktivatoren) sind gewisse Stoffe zusammengefasst worden, welche hitzebeständig und meistens dialysabel sind und folglich nicht mit den eigentlichen Enzymen in gleicher Linie zu stellen sind aber trotzdem für die Wirkung gewisser Enzyme unentbehrlich oder jedenfalls nützlich sind. Es erleidet wohl keinen Zweifel, dass die Wirkung der Co-Enzyme in verschiedenen Fällen ungleich zu deuten ist. Die Enzyme, deren Wirkung von der Gegenwart eines Co-Enzyms abhängig sind, verlieren meistens durch genügende Dialyse ihre Wirkungsfähigkeit. Dies ist z. B. der Fall mit Leberlipase, welche nach MAGNUS beim Dialysieren ihr Vermögen Amylsalizylat zu spalten verliert, aber diese Fähigkeit durch Zugabe von gekochtem Enzym oder von konzentriertem Dialysat wieder gewinnt[1]). Nach CENTANNI wird die Leberamylase durch Extraktion mit Äther inaktiviert, kann aber durch Zugabe von Ätherextrakt von Leber wieder aktiviert werden. Die aktivierende Substanz ist hitzebeständig aber nicht dialysierbar[2]). Beobachtungen von BIERRY, GIAJA und HENRI erwiesen zuerst, dass lange dialysierter Pankreassaft fast ohne Einfluss auf Stärke ist; BIERRY machte dieselbe Beobachtung bezüglich der Maltase im Pankreas und der Saccharase des Darmes[3]). WOHLGEMUTH fand, dass ausser der Pankreasdiastase auch die Speicheldiastase durch Dialyse geschwächt wird[4]). In allen diesen Fällen gewinnen die dialysierten Enzyme ihre Wirkung wieder beim Zusatz von Chloriden oder Bromiden. Nach BIERRY behält pflanzliche Diastase ihr Spaltungsvermögen auch wenn Chloride oder Bromide fehlen. Das am besten studierte Co-Enzym ist das in der Hefe und in dem Hefepresssaft. HARDEN und YOUNG fanden nach Filtrieren von Hefepresssaft durch mit Gelatine gedichtete Tonfiltra verschiedene Bestandteile der Zymase auf dem Filter und im Filtrate. Auf dem Filter findet sich das eigentliche Enzym, das beim Erhitzen zerlegt wird. Dieses ist für sich unwirksam, wird aber gärungserregend, wenn das Co-Enzym, das durch das Filter passiert ist und dialysierbar sowie hitzebeständig ist, zugegeben wird. Letzteres wird in dem Laufe der Gärung verbraucht, und infolgedessen wird das Enzym unwirksam. Nach neuem Zusatz von Co-Enzym am besten in der Form von gekochtem Presssaft fängt aber die Gärung wieder an[5]). Nach BUCHNER und KLATTE wird das Co-Enzym durch Lipase zerlegt[6]). Ausser durch gekochten Presssaft wird das unwirksame Enzym auch durch sekundäres Natriumphosphat zu neuer Wirksamkeit erregt.

---

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **42**, 149 (1904).

[2]) Bioch. Zeitschr. **29**, 389 (1910).

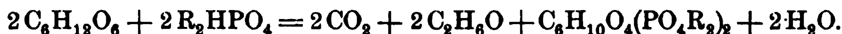
[3]) Compt. rend. soc. biol. **60**, 479 (1906); Bioch. Zeitschr. **40**, 357 (1912).

[4]) Ebenda **9**, 1 (1908).

[5]) Proc. physiol. Soc. **32** (1904); Proc. chem. Soc. **21**, 189 (1905); Proc. roy. Soc. **77**, 405; **78**, 369 (1906).

[6]) Bioch. Zeitschr. **8**, 520 (1908).

Die Phosphorsäure ist nach Ablauf der Presssaftgärung zum Teil nicht mehr durch Magnesiamischung fällbar (HARDEN und YOUNG). Nach HARDEN und YOUNG hat man sich die Einwirkung von gekochtem Presssaft und von Phosphaten so zu denken, dass zunächst ein Hexosephosphorsäureester unter gleichzeitiger Bildung von Kohlensäure und Alkohol nach folgender Formel entsteht:



$$2\,C_6H_{12}O_6 + 2\,R_2HPO_4 = 2\,CO_2 + 2\,C_2H_6O + C_6H_{10}O_4(PO_4R_2)_2 + 2\,H_2O.$$

Das Hexosephosphat kann nachher durch ein besonderes Enzym in Phosphat und Hexose gespalten werden. Die Hexosephosphorsäure ist von YOUNG in Form von Bleisalz isoliert worden. Dextrose, Fruktose und Mannose erzeugen bei ihrer Vergärung die gleiche Hexosephosphorsäure. Nach IWANOFF ist die Phosphorsäureverbindung ein Triosephosphat[1]), das durch abgetötete aber nicht durch lebende Hefe unter Bildung von CO_2, Alkohol und Phosphorsäure vergoren wird. Dagegen findet LEBEDEW für den Phosphorsäureester dieselbe Formel wie YOUNG[2]). Sowohl IWANOFF wie auch EULER und seine Mitarbeiter nehmen an, dass die Bildung des Phosphorsäureesters durch ein besonderes Enzym herbeigeführt wird[3]). Nach den Ansichten von IWANOFF und von LEBEDEW wird der Zucker vergoren erst nachdem er mit der Phosphorsäure sich verbunden hat. Es scheint nach allem dem festzustehen, dass Phosphorsäureester von Kohlehydraten gebildet werden, welche für das Zustandekommen der Gärung in irgendwelcher Weise von Bedeutung sind.

Die begünstigende Wirkung des Co-Enzymes liegt in diesem Falle wahrscheinlich an dessen Gehalt an Phosphat. Auch bei anderen Enzymen ist eine begünstigende Einwirkung von Phosphat auf den enzymatischen Prozess beobachtet worden.

Bildung oder Mobilisierung der Enzyme.

In bezug hierauf liegen Beobachtungen von PAWLOW und seinen Mitarbeitern vor. Nach diesen ist die Beschaffenheit der Absonderung der Magendrüsen sowie die der Bauchspeicheldrüse in hohem Grade von der Menge und Zusammensetzung der Nahrung abhängig. Diese Abhängigkeit betrifft nach PAWLOW nicht nur die Menge des sezernierten Saftes, sondern auch das Verhältnis zwischen den im Pankreassafte enthaltenen Enzymen und zwar in der Weise, dass diejenigen Enzyme abgesondert werden, welche die zugeführte Nahrung am besten zu digerieren vermögen. Wenn man z. B. einen Hund wochenlang lediglich mit Milch und Brot ernährt und ihn dann auf eine ausschliessliche Fleischkost überführt, die viel mehr Eiweisskörper und keine Stärke enthält, so kann man eine stetige Zunahme des Trypsinogens im Pankreassaft beobachten. Wenn umgekehrt ein Hund, der lange mit Fleisch ernährt worden

1) Zentralbl. f. Bakt. 24, 1 (1909).

2) Bioch. Zeitschr. 36, 248 (1911).

3) EULER und KULLBERG, Zeitschr. physiol. Chem. 74, 15 (1911); 80, 175 (1912); Bioch. Zeitschr. 37, 133 (1911).

war, und dessen Pankreassaft nach Aktivieren sehr energisch auf Eiweiss einwirkte, auf Brot- und Milchdiät gesetzt wurde, so nahm das eiweissverdauende Vermögen des Saftes stetig ab, während das stärkeverdauende zunahm[1]). Zu ähnlichen Schlüssen kam auch BROCARD bei der Prüfung der Leichtigkeit, mit welcher verschiedene kohlehydrathaltige Nahrung von verschiedenen Tierarten und Individuen digeriert wird[2]). Analog mit den Befunden PAWLOWS fand WEINLAND, dass die Pankreasdrüse, welche normalerweise keine Laktase enthält, nach Ausfütterung mit Milch oder Milchzucker dieses Enzym absondert[3]), was auch von BAINBRIDGE bestätigt wurde[4]). Anderseits wird die Richtigkeit dieser Beobachtungen über die Laktase von BIERRY[5]) und von PLIMMER[6]) bestritten. Letzterer weist auf Fehler der Methoden der früheren Forscher hin. Der Ansicht entgegen, dass die Absonderung der Verdauungsenzyme der Beschaffenheit der Nahrung sich anpasst, haben auch mit besonderer Rücksicht auf den Mundspeichel folgende Forscher sich geäussert: WOHLGEMUTH[7]), CARLSON und CRITTENDEN[8]), L. MENDEL[9]). Ferner haben MENDEL und seine Mitarbeiter bei eingehenden Untersuchungen über gewisse im embryonalen Darm und anderen embryonalen Geweben enthaltene Enzyme keinen markierten Unterschied finden können zwischen diesen und den Enzymen des erwachsenen Tieres[10]). Diese Ergebnisse sprechen gegen den angenommenen Einfluss der Nahrung und der Nahrungsaufnahme auf die Bildung der Enzyme. Neuere Untersuchungen von LONDON und seinen Mitarbeitern haben ergeben, dass wohl die Mengen der abgesonderten Säfte von der Zusammensetzung der Nahrung abhängig sind, aber nicht der Enzymgehalt derselben[11]).

Als im speziellen Sinne sekretionsbefördernd sind in bezug auf den Magensaft nach PAWLOW Peptonpräparate wirksam und in bezug auf den Pankreassaft Salzsäure in Duodenum. Diese letztere Einwirkung beruht nach BAYLISS und STARLING auf die Bildung im Duodenum unter der Einwirkung der Salzsäure von einem spezifisch sekretionsbefördernden Stoffe, dem sog. Sekretin. Wenn dieses in das Blut eingespritzt wird, trifft eine Steigerung der Pankreassekretion ein[12]). Ein ähnlicher Stoff, welcher die Sekretion von Magensaft fördern soll, wird nach EDKINS aus der Magenschleimhaut erhalten[13]). Diese Sekretine

[1]) Pawlow: Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, S. 51.
[2]) Journ. d. physiol. pathol. **4**, 41, 69 (1902).
[3]) Zeitschr. Biol. **38**, 607 (1899); **40**, 386 (1900).
[4]) Journ. Physiol. **31**, 98 (1904).
[5]) Compt. rend. soc. biol. **58**, 701 (1905).
[6]) Journ. Physiol. **34**, 93 (1906).
[7]) Bioch. Zeitschr. **9**, 1 (1908).
[8]) Amer. Journ. Physiol. **26**, 169 (1910).
[9]) Collected Papers, Lab. physiol. Chem. New Haven 1907—1910.
[10]) Amer. Journ. Physiol. **20** (1907); **21** (1908).
[11]) Zeitschr. physiol. Chem. **68**, 366 (1910).
[12]) Journ. Physiol. **29**, 174 (1903).
[13]) Ebenda **34**, 133 (1906).

sind hitzebeständig und ihrer chemischen Zusammensetzung nach völlig unbekannt; auch der Mechanismus ihrer Wirkung ist sehr unklar.

Dass einzelne Zellen durch geeignete Nahrungsmittel in bezug auf die in denselben produzierten Enzyme beeinflusst werden können, scheint aus Versuchen von DUBOURG hervorzugehen. Er fand, dass Hefen, welche keine merkbare Fähigkeit besitzen Rohrzucker zu invertieren, dieses Vermögen erlangen, wenn dieselben in einer stickstoffreichen Nährlösung kultiviert werden, welche 5 % Traubenzucker und 5 % Rohrzucker enthält [1]). Ferner führte F. DIENERT Gärungsversuche mit Hefen aus, die an Glukose bzw. Galaktose gewöhnt waren. Letztere vergoren leicht Galaktose, was aber nicht bei den ersteren der Fall war [2]). Ähnliche Resultate wurden sowohl von HARDEN und NORRIS [3]), wie von EULER und D. JOHANSSON [4]) erzielt. Anderseits vertrat E. CHR. HANSEN die Ansicht, dass es nicht gelingt Hefezellen so zu verändern, dass sie Enzyme bilden, welche sie vorher nicht besitzen [5]), und KÖLCKER konnte die Resultate von DUBOURG nicht bestätigen [6]).

In diesem Zusammenhang sollen auch Untersuchungen über die Einführung gewisser Stoffe in den Organismus mit Umgehung des Darmkanales erwähnt werden.

Wie ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter gefunden haben, erwirbt das Serum eines Tieres, wenn Eiweiss, Gelatine oder Pepton subkutan oder intravenös (parenteral) dem Tiere eingespritzt wird, die Eigenschaft Eiweisskörper, sowie Peptone abzubauen. Dieses Vermögen ist nicht spezifisch, sondern das fragliche Serum wirkt auf allerlei Eiweissstoffe ein. Die Einspritzung von Pepton bewirkt also dasselbe wie die Einspritzung von Eiweiss; doch darf der eingespritzte Stoff nicht zu tief abgebaut sein; Aminosäuren sind wirkungslos. Die wirksamen Stoffe im Serum werden beim Erhitzen auf 60—65° zerlegt und schwinden allmählich aus dem Serum. Gibt man einem Hunde grosse Mengen von Eiereiweiss per os, dann gelingt es auch auf diesem Wege eine spaltende Wirkung des Blutserums Eiweiss und Peptonen gegenüber herbeizuführen. Bei einer derartigen Überfütterung tritt unverändertes oder doch wenig abgebautes Eiweiss in die Blutbahn über, und wir erhalten darum den gleichen Effekt wie bei der parenteralen Zufuhr von Eiweissstoffen [7]). Nach ABDERHALDEN sind die im Serum vorhandenen abbauenden Substanzen als Enzyme zu betrachten, da sie einerseits bei etwa 60° zerlegt werden anderseits aus Eiweiss Stoffe herstellen, welche dialysierbar sind und die Biuretreaktion ergeben. Die Wirkung der

---

1) Compt. Rend. **128**, 440 (1899).
2) Ann. Inst. PASTEUR **14**, 139 (1900).
3) Proc. Roy. Soc. **82**, 645 (1910).
4) Zeitschr. physiol. Chem. **78**, 246 (1912).
5) Medd. Carlsbergs Lab. **5**, 1 (1900).
6) Ebenda **5**, 55 (1900) sowie **10**, 90 (1911).
7) Zeitschr. physiol. Chem. **61**, **62** (1909), **64**, **66**, **69**, (1910) **71** (1911). Vergl. auch Abwehrfermente des tierischen Organismus, 2. Aufl., Berlin 1913.

Enzyme wurde zunächst durch die Änderung des Rotationsvermögens bestimmt, welche ein Gemisch von dem Serum und z. B. Seidenpepton beim Aufbewahren erfuhr.

Analoge Versuche mit Kohlehydraten wurden zuerst von WEINLAND ausgeführt, der nach Injektion von Rohrzucker einen diesen Zucker spaltenden Stoff im Plasma nachweisen konnte[1]). Seine Resultate wurden von ABDERHALDEN und seinen Mitarbeitern bestätigt und erweitert. Dieselben fanden, dass ähnlich wirkende Stoffe auch nach parenteraler Zufuhr von Stärke und von Milchzucker im Serum auftreten. Die Stoffe werden bei 60° zerlegt und werden als Enzyme angesprochen. Ähnlich wie beim Eiweiss werden die wirksamen Stoffe des Serums auch durch Überfütterung mit Zucker erhalten[2]). Nach späteren Mitteilungen von ABDERHALDEN und GRIGORESCU wird der wirksame Stoff nicht immer nach Injektion von Rohrzucker an erwachsenen Hunden gebildet[3]). Versuchen von KUMAGAI zufolge nimmt die Diastase des Blutes zu nach parenteraler Zufuhr von Glukose, Fruktose und Galaktose, sowie von denjenigen Kohlehydraten, welche bei der fermentativen Spaltung diese Zucker liefern, also Stärke, Maltose, Rohrzucker und Milchzucker. Nach der parenteralen Zufuhr von Glukose enthält das Blut kein Invertin wohl aber nach Einfuhr von Lävulose und Galaktose, sowie von grossen Mengen Rohrzucker und Milchzucker[4]). RÖHMANN und KUMAGAI fanden, dass nach Einspritzung von Rohrzucker ein Serum erhalten wird, das aus Lävulose Milchzucker zu bilden vermag[5]). Die Verhältnisse nach der parenteralen Zufuhr von Kohlehydraten sind somit gegenwärtig nicht leicht zu überblicken. Auch lässt sich zurzeit nicht entscheiden, ob die zugeführten Stoffe (Proteinstoffe oder Kohlehydrate) eine Neubildung von Enzymen veranlassen oder nur die Aufnahme bereits fertiger Enzyme in das Blut herbeiführen. Das letztere wird wohl wahrscheinlich der Fall sein.

Bei parenteraler Einfuhr von Fett scheinen die Verhältnisse noch komplizierter zu liegen als nach Zufuhr von Kohlehydraten zumal der experimentelle Nachweis von Lipasen im Blute durch titrimetrische Bestimmung der freigewordenen Fettsäure mit Schwierigkeiten verbunden ist. Indessen glauben ABDERHALDEN und RONA nachgewiesen zu haben, dass nach übermässiger Zufuhr von Fett per os das Fettspaltungsvermögen des Blutes stark vermehrt ist[6]).

Ausgehend von der Anschauung, dass zwar körpereigene, jedoch blutfremde Stoffe in gleicher Weise wie vollständig fremdartige Proteinstoffe bewirken, dass Enzyme mobil gemacht werden, die einen Abbau der etwa ins Blut eingedrungenen Stoffe bewirken, hat ABDERHALDEN nach solchen Enzymen bei Schwangeren gesucht. Nach diesen Versuchen bewirkt Blutplasma oder Serum

[1]) Zeitschr. Biol. 47, 279 (1906).
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. 71, 367 (1911).
[3]) Ebenda 90, 419 (1914).
[4]) Bioch. Zeitschr. 57, 380 (1913).
[5]) Ebenda 61, 464 (1914).
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. 75, 30 (1911).

Schwangerer einen Abbau von zugesetztem Plazentaeiweiss oder Plazentapepton, was einerseits durch Beobachtung der Änderung des Drehungsvermögens des Plasma- bzw. Serumsubstratgemisches festgestellt wird, anderseits durch Dialysieren des genannten Gemisches und Nachweisen von Abbauprodukten im Dialysate. Für diesen Nachweis wird am besten Triketohydrindenhydrat angewandt, das mit allen Verbindungen, die in α-Stellung eine NH_2-Gruppe und mindestens ein Karboxyl besitzen, eine charakteristische Farbenreaktion ergibt[1]). Da das im Blute Schwangerer zirkulierende Enzym nur das Plazentaeiweiss bzw. Pepton angreifen soll, muss es streng spezifischer Natur sein im Gegensatz zu den eben erwähnten nach Einspritzen von artfremdem Eiweiss auftretenden Enzymen. Der Nachweis der Schwangerschaftsenzyme scheint eine ziemlich grosse Übung in der Methodik vorauszusetzen und besonders soll das Präparieren des Plazentaeiweisses mit Schwierigkeiten verbunden sein. Auch werden von verschiedenen Seiten Einwände gegen ABDERHALDENs Versuche und Schlussfolgerungen erhoben[2]), während andere Forscher die Ergebnisse bestätigen konnten[3]).

W ä r m e t ö n u n g b e i e n z y m a t i s c h e n S p a l t u n g e n. Als Wärmetönung einer Reaktion bezeichnet man die Summe der dabei entwickelten Wärmemenge und der geleisteten äusseren Arbeit, beide in Kalorien ausgedrückt; die Wärmetönung kann sowohl positiv wie negativ sein, indem bei einer Reaktion Wärme sowohl entwickelt wie absorbiert, Arbeit sowohl geleistet wie verbraucht werden kann. Die Arbeit, welche bei enzymatischen Spaltungsprozessen in Rechnung kommt, ist wohl in den meisten Fällen diejenige, die beim Auflösen der gebildeten Spaltungsprodukte verbraucht bzw. erzeugt wird. Es lässt sich wohl denken, dass die bei einer Reaktion etwa gebildete Wärme für die Auflösung verbraucht wird und dass folglich die kalorimetrisch gemessene Reaktionswärme $= 0$ ausfällt. GRAFE fand bei Verdauungsprozessen, welche mit Pepsin und mit Trypsin in einem RUBNERschen Kalorimeter stattfanden, dass keine messbare Wärmemenge weder produziert noch verbraucht wurde[4]). Anderseits fand HARI, der den Kalorienwert von Albumin vor und nach der Verdauung durch Verbrennung bestimmte, bei der tryptischen Verdauung des Eiweisses keinen messbaren Verlust an chemischer Energie, während die Verdauung mit Pepsinsalzsäure mit einer geringen positiven Wärmetönung einhergeht[5]). Jedenfalls scheinen die hydrolytischen Spaltungen der physiologisch wichtigen Substanzen nach bereits befindlichen Untersuchungen keinen grösseren Energievorrat für den Organismus zu schaffen. Die für den Organismus nötige Energie wird bei den auf die Spaltungen folgenden Oxydationsprozessen geleistet.

---

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **81**, 90 (1912); siehe auch Abwehrfermente.

[2]) Siehe z. B. E. FRANK, F. ROSENTHAL, H. BIBERSTEIN: Münch. med. Wochenschr. 1913, H. 29; E. HEILNER und Th. PETRI, ebenda H. 32.

[3]) z. B. F. PREGL, Fermentforschung **1**, 1 (1914), de CRINIS, ebenda **1**, 13 (1914).

[4]) Arch. f. Hygiene **62**, 216 (1907).

[5]) PFLÜGERS Arch. **115**, 11 (1906); **121**, 459 (1908).

Die bei der Vergärung von Zucker mittelst Hefezellen gebildete Wärme ist von RUBNER kalorimetrisch bestimmt worden. Die so erhaltene Wärmemenge erwies sich als identisch mit der Differenz zwischen der Verbrennungswärme des Zuckers und derjenigen der Gärungsprodukte. Daraus schliesst RUBNER, dass der Vergärungsprozess die einzige Energiequelle der lebenden Hefezelle darstellt. Die Wärmemenge, welche bei der Gärung von 1 g Rohrzucker erhalten wurde, war inklusive der Invertierungswärme und für CO_2 als Gas im Mittel 149,5 Gramkalorien. Dieselbe war einigermassen unabhängig von der Temperatur und der Verdünnung des Zuckers [1]).

Wirkungsweise der Enzyme.

Nach dem oben über katalytische Reaktionen Gesagten könnte man vielleicht erwarten, dass die enzymatischen Spaltungsprozesse, wo es um die Spaltung einer komplizierten Verbindung sich handelt, im allgemeinen nach der Formel einer monomolekularen Reaktion verlaufen würden. In dem Falle würde die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Gleichung (S. 109).

$$\frac{dx}{dt} = k \,.\, (C-x) \text{ oder } k = \frac{1}{t} \log \frac{C}{C-x}$$

ausgedrückt werden, wo C die anfängliche Konzentration des Substrats bedeutet, x die zur Zeit t umgesetzte Menge und k eine Konstante darstellt, welche der Enzymmenge proportional sein sollte. Indessen liegen die Verhältnisse bei den enzymatischen Spaltungen viel komplizierter als bei den katalytischen Reaktionen, welche oben (Kap. 3) abgehandelt wurden, weil es bei jenen um heterogene Systeme sich handelt. Einmal verhalten sich nämlich die Enzyme wie kolloide Substanzen und zweitens sind auch die Substrate in vielen Fällen Kolloide. Ausserdem sind auch anderweitige kolloide Substanzen besonders in den Enzymlösungen vorhanden. Zwischen den verschiedenen Phasen können nun ganz abgesehen von dem eigentlichen enzymatischen Prozess Reaktionen eintreten von der Art, welche wir oben bei den Kolloiden erwähnt haben; solche Reaktionen, welche wir weiter unten besprechen werden, können auch für den enzymatischen Prozess von Bedeutung werden.

Mit Rücksicht auf den enzymatischen Prozess ist es aus mehreren Gründen sehr wahrscheinlich, dass die Enzyme vor ihrer Einwirkung auf das Substrat in irgendwelcher Weise mit demselben sich verbinden. Für eine solche Annahme spricht vor allem die Tatsache, dass die Wirkung gewisser Enzyme von dem sterischen Bau des Substrates abhängig ist. Die Hefe z. B. vermag nur gewisse der möglichen Hexosen von der Formel $C_6H_{12}O_6$ zu vergären. Eine in gewissem Sinne sterische Übereinstimmung zwischen Enzym und Substrat scheint mindestens in gewissen Fällen erforderlich zu sein. Eine solche Übereinstimmung würde aber wahrscheinlich ohne Bedeutung sein, wenn

[1]) Arch. (Anat. und) Physiol. 1912. Suppl.-Bd.

nicht eine Verbindung zwischen beiden gebildet würde. In anderen Fällen scheint eine so intime Übereinstimmung zwischen Enzym und Substrat für die Wirkung nicht notwendig zu sein, aber immerhin spricht die sog. spezifische Wirkung der Enzyme für die Bildung einer Verbindung, welche in dem Sinne temporär ist, dass sie mit der Spaltung des Substrats aufhört. Da die Bildung einer solchen Verbindung eine Bedingung für die Wirkung des Enzyms sein würde, so müssen wir wohl annehmen, dass es zum Schluss um einer chemischen Verbindung sich handeln wird.

Für die Annahme einer Verbindung Enzym-Substrat spricht ferner die Tatsache, dass in gewissen Fällen das Substrat das Enzym gegen schädliche Einflüsse gewissermassen zu schützen vermag (S. 136).

Ausserdem vermögen aber die Enzyme auch mit anderen Substanzen Verbindungen einzugehen, welche je nach der verschiedenen Natur dieser Substanzen (Kolloide oder Kristalloide) wahrscheinlich verschieden sind. Da die Bildung solcher Verbindungen die Vereinigung des Enzyms mit dem Substrat beeinträchtigen, und da ferner das Zustandekommen einer Verbindung zwischen Substrat und Enzym eine Bedingung ist für die Wirkung des letzteren, so kann diese Wirkung durch andere anwesende Substanzen, welche sich mit dem Enzyme verbinden ohne von demselben angegriffen zu werden, gehemmt werden. (Siehe Hemmung der Enzymwirkung.) Da die Enzyme als Kolloide auftreten und andere Substanzen, mit welchen die Enzyme sich verbinden, oft auch kolloider Natur sind, so unterscheiden sich die angedeuteten Verbindungen in wichtigen Beziehungen von Verbindungen zwischen kristalloiden Substanzen. Dies wird besonders daraus deutlich, dass Verbindungen zwischen Enzymen und kolloiden hemmenden Stoffen nicht durch Wasser zerlegt werden oder mit anderen Worten ausgedrückt, dass der Umfang der Hemmung oder die Menge der gebildeten Verbindung Enzym-Hemmungskörper von der Menge des anwesenden Wassers unabhängig ist. Dies bedeutet offenbar, dass die fragliche Verbindung nicht von Wasser zerlegt wird und dass der Prozess wahrscheinlich nicht reversibler Natur ist (S. 120). In der gleichen Weise scheint mindestens in gewissen Fällen die Verbindung zwischen Enzym und Substrat von der Menge des Wassers unabhängig zu sein. Es geht nämlich aus mehreren Beobachtungen von Hedin hervor, dass für die Grösse der tryptischen Verdauung in einer gegebenen Zeit die Menge des anwesenden Wassers ohne Belang ist, wenn nur die Reaktion völlig neutral ist. Wenn nämlich stark dialysierte Lösungen von gekochtem Serumalbumin, gekochtem Eierklar oder Wittes Pepton mit ebenfalls stark dialysiertem und möglichst von Eiweiss freiem Trypsin digeriert wurden, so war der totale Umsatz von der Verdünnung unabhängig oder, was auf dasselbe hinauskommt, der Umsatz für gleiche Volumina war der Konzentration der reagierenden Stoffe proportional[1]). So wurden mit Serumalbumin nach zweier Tage Digestion mit Trypsin folgende Zahlen erhalten:

[1]) Journ. Physiol. 32, 479 (1905).

Konzentration (c)	Umsatz in gleichen Volumina (u)	$\frac{u}{c}$.
1	3,15	3,15
1,5	4,75	3,17
2	6,35	3,18
3	9,25	3,08
4	12,35	3,09.

In den angeführten Fällen war folglich die Reaktionsgeschwindigkeit für gleiche Volumina der Konzentration des Reaktionsgemisches proportional, d. h. wenn zugleich die Konzentration des Substrates und die des Enzyms verdoppelt wird, so wird auch die Reaktionsgeschwindigkeit verdoppelt. Ganz anders verhält sich nach dem Massenwirkungsgesetz eine Reaktion zwischen zwei Stoffen, welche in echter Lösung sich befinden. Wenn die Konzentrationen in einem Falle c_1 und c_2 sind, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit $= k \,.\, c_1 \,.\, c_2$ (S. 108). Bei n-facher Konzentration der Lösung sind die Konzentrationen nc_1 und nc_2 und folglich die Reaktionsgeschwindigkeit $= k \,.\, nc_1 \,.\, nc_2 = n^2 \,.\, k\, c_1\, c_2$ oder n^2 Mal die vorige. Bei Verdoppelung der Konzentration der reagierenden Lösung wird also die Reaktionsgeschwindigkeit 4 Mal grösser wie vorher. Dies ist z. B. der Fall, wenn Rohrzucker invertiert wird unter dem Einfluss von Säure, wie aus folgendem Versuch von HEDIN hervorgeht[1]). Die Säure kam in so verdünnter Lösung zur Verwendung, dass die Konzentration der H-Ionen derjenigen der Säure proportional angenommen werden konnte.

Zusammensetzung der Lösung:	Relative Konz. (c)	Verminderung der Rotation (u)	$\frac{u}{c^2}$.
20 ccm 20 % Rohrz.-Lös. + + 5 ccm 0,05 n . HCl	4	31°,76	1,98
20 ccm 20 % Rohrz.-Lös. + + 5 ccm 0,05 n . HCl + 25 ccm H_2O	2	8°,38	2,09
20 ccm 20 % Rohrz.-Lös. + + 5 ccm 0,05 n . HCl + 50 ccm H_2O	4/3	3°,48	1,95
20 ccm 20 % Rohrz.-Lös. + + 5 ccm 0,05 n . HCl + 75 ccm H_2O	1	1°,99	1,99.

Der Unterschied in dem Verhalten der Abhängigkeit des Umsatzes von der Konzentration in den Systemen Säure-Rohrzucker und Trypsin-Eiweiss ist also sehr markiert. Und es erleidet wohl keinen Zweifel, dass dies daran liegt, dass in jenem Falle nur echt gelöste Stoffe in der Reaktion teilnehmen, während in diesem beide die reagierenden Stoffe Kolloide sind. In der Tat ist die Reaktionsgeschwindigkeit im Systeme Säure-Rohrzucker aus dem Grunde dem Quadrate der Konzentration proportional, weil die zwei in der Reaktion teilnehmenden Stoffe bei Wasserzusatz zugleich und in der gleichen Weise ihre Konzentration ändern. Analog würde im Systeme Trypsin-Eiweiss der

[1]) Nicht vorher publizierte Untersuchung.

Umsatz dem Quadrate der Konzentration proportional sich ändern, wenn die beiden Stoffe unabhängig voneinander ihre Konzentration änderten. Da nun der Versuch zeigt, dass der Umsatz nur der ersten Potenz der Konzentration proportional sich ändert, so bedeutet dies, dass nur ein Stoff beim Zusatz von Wasser seine Konzentration ändert, wovon man durch eine einfache Überlegung sich überzeugen kann. Dieser Stoff ist die Verbindung Trypsin-Eiweiss. Die enzymatische Spaltung verläuft also in den Trypsin-Eiweisspartikelchen und ist der Zahl dieser Partikelchen proportional unabhängig von der Menge des anwesenden Wassers. Wenn bei unverändertem Verhältnis zwischen Trypsin und Eiweiss nur die Wassermenge geändert wird, behält offenbar die Trypsin-Eiweissverbindung ihre Zusammensetzung unverändert. Die Trypsin-Eiweissverbindung ist wahrscheinlich derselben Natur wie die Verbindung zwischen Trypsin und kolloiden hemmenden Stoffen. Zwischen den zwei Fällen existiert jedoch der Unterschied, dass im ersten Falle das Eiweiss von dem Trypsin angegriffen und zerlegt wird, wodurch das Trypsin wieder frei wird, während aus der Verbindung zwischen Trypsin und hemmender Substanz meistens kein Enzym freigesetzt wird; die Verbindung wird im Gegenteil immer fester. Die Tatsache, dass das Eiweiss durch das Trypsin angegriffen werden kann, oder dass die Enzyme überhaupt auf das Substrat einzuwirken vermögen, deutet auf eine gewisse Übereinstimmung im chemischen Bau beider; die zunächst kolloide Verbindung zwischen Trypsin und Eiweiss geht wahrscheinlich später in eine chemische über, worauf die Spaltung der Substrats erfolgt.

Nehmen wir nun in Übereinstimmung mit dem Gesagten an, dass das Enzym vor der Einwirkung auf das Substrat sich mit demselben verbindet, so ist das Zustandekommen dieser Verbindung in erster Linie für die Wirksamkeit des Enzyms bestimmend. Wir haben also folgendes zu berücksichtigen:

1. Die Geschwindigkeit, mit welcher das Enzym mit dem Substrate sich verbindet;

2. wieviel von dem vorhandenen Enzym durch das Substrat gebunden wird, und

3. die Geschwindigkeit des durch das Enzym vermittelten chemischen Prozesses.

Diese drei Fragen lassen sich im allgemeinen nicht experimentell voneinander unabhängig behandeln und sie werden deshalb weiter unten zusammen besprochen. Nur möchte ich zunächst einige Bemerkungen in bezug auf 1 und 2 machen.

Die Geschwindigkeit der Bindung des Enzyms am Substrat ist der direkten Messung nicht zugänglich. Indessen können wir in gewissen Fällen in indirekter Weise Auskunft darüber erhalten. Es hat sich nämlich bei gewissen enzymatischen Reaktionen herausgestellt, dass beim Überschuss an Substrat und einer geringen Enzymmenge der Umsatz in gleichen aufeinander folgenden Zeitintervallen der gleiche bleibt. Dies deutet darauf hin, dass die Verbindung zwischen Substrat und Enzym in einer Zeit erfolgt, welche im Vergleich mit der für die darauf folgende Spaltung des Substrats nötigen Zeit

vernachlässigt werden kann. Wäre dies nicht der Fall, d. h. nähme die Entstehung der Verbindung zwischen den zwei Stoffen eine verhältnismässig lange Zeit in Anspruch, dann würde die Menge der Verbindung Enzym-Substrat zu Anfang mit der Zeit zunehmen und folglich würde auch der Umsatz während gleicher Zeitintervallen anfangs mit der Zeit anwachsen. Dies ist aber nicht der Fall; im Gegenteil bleibt der Umsatz in mehreren observierten Fällen konstant, um nachher in dem Masse die Substratmenge vermindert wird, zu sinken. So fand HEDIN bei der Digestion von Kasein mit Trypsin, dass bei genügendem Überschuss an Kasein der Umsatz der Zeit proportional ausfällt[1]). Folgende Ziffern bestätigen das Gesagte:

Zeit (t)	Umsatz (u)	$\frac{u}{t}$
1	2,9	2,9
2	5,85	2,93
3	8,65	2,88
4	10,75	2,69.

Dasselbe Resultat ergibt sich aus Versuchen von BROWN und GLENDINNING bezüglich der Einwirkung von Diastase auf Stärke[2]) sowie aus Beobachtungen von O'SULLIVAN und TOMPSON[3]), von DUCLAUX[4]) und auch von HUDSON[5]) über die Inversion von Rohrzucker durch Enzym. Dasselbe fand E. F. ARMSTRONG bei Untersuchung der Spaltung von Maltose und Laktose durch die entsprechenden Enzyme[6]). Für die Annahme, dass das vorhandene Enzym mit Substrat sehr rasch sich verbindet, spricht auch die Gültigkeit in gewissen Fällen von dem Enzym-Zeit-Gesetz, nach welchem die Reaktionsgeschwindigkeit der anwesenden Enzymmenge proportional ist. Dies könnte offenbar nicht der Fall sein, wenn nicht die Verbindung zwischen Enzym und Substrat für verschiedene Enzymmengen sehr rasch zustande gebracht würde. (Siehe hierüber S. 165 ff.)

Mit Substrat verbundene Enzymmenge. Wenn überhaupt die Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und Substrat eine Bedingung ist für die Wirkung des Enzyms, so wird nur diejenige Enzymmenge wirksam sein, welche mit dem Substrat verbunden ist. Diese Menge muss überhaupt dem Umsatze proportional sein, zum mindesten wenn die Zeit des Umsatzes genügend kurz genommen wird. In dem oben behandelten Falle Trypsin-Eiweiss in neutralem Medium (S. 150) war in dieser Weise bestimmt die Menge der mit Substrat verbundenen Enzymmenge von der Menge des anwesenden Wassers unabhängig, und die Verbindung wird folglich nicht durch Wasser zerlegt. In der Tat wird die Verbindung Trypsin-Eiweiss nur durch die Zerstörung des Eiweisses

[1]) Journ. Physiol. **32**, 471 (1905).
[2]) Trans. chem. Soc. **81**, 388 (1902).
[3]) Ebenda **57**, 844 (1890).
[4]) Traité de Biol. 1899, **2**, 137.
[5]) Journ. amer. chem. Soc. **30**, 1575 (1908).
[6]) Proc. roy. Soc. **73**, 500 (1904).

aufgehoben. In der gleichen Weise ist wahrscheinlich die gebildete Menge Enzym-Substrat in solchen Fällen von der Wassermenge unabhängig, wo nicht nur das Enzym, sondern auch das Substrat ein kolloider Stoff ist. Ähnlichen Verhältnissen begegnen wir nämlich auch bei den Verbindungen zwischen Enzymen und kolloiden hemmenden Substanzen. Da der hemmende Stoff nicht zerlegt wird, bleibt aber in diesem Falle die Verbindung bestehen. Aus mehreren Gründen ist es wahrscheinlich, dass die ganze Enzymmenge mit dem Substrat sich verbindet. Dafür kann aber die Zusammensetzung der gebildeten Verbindung von den relativen Enzym- und Substratmengen abhängen, mindestens wenn die Substratmenge einen gewissen Wert nicht erreicht (S. 167 ff.). Sind aber hemmende Substanzen zugegen, müssen auch diese, wie wir weiter unten ersehen werden, einen Teil des Enzyms für sich in Anspruch nehmen und dadurch die Zusammensetzung der Enzym-Substrat-Verbindung beeinflussen.

Die Menge und Zusammensetzung der zunächst gebildeten Verbindung zwischen Trypsin und Eiweiss in neutralem Medium ist nach dem Gesagten von der Menge des anwesenden Wassers unabhängig. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die Tatsache, dass beide die reagierenden Substanzen kolloide sind. Anders stellt sich nämlich die Sache bei der Zerlegung von Rohrzucker durch Saccharase, in welchem Falle das Substrat kristalloid ist. Hier ist der totale Umsatz nicht wie in dem Falle Trypsin-Eiweiss von der Wassermenge unabhängig, sondern beruht in hohem Grade auf derselben. Nehmen wir an, dass die Verbindung Enzym-Substrat dem Umsatze proportional ist, ändert sich die Menge dieser Verbindung oder zum mindesten die Zusammensetzung derselben mit der Menge des anwesenden Wassers. Das Gesagte wird durch folgenden Versuch von HEDIN beleuchtet. Die Reaktion des Gemenges war neutral. Der Versuch umfasst drei Serien von Bestimmungen mit verschiedenen Wassermengen. Die Enzymmenge war überall die gleiche, aber die Menge des Rohrzuckers wurde variiert, wie die Ziffern der ersten Säule angeben. Die Ziffern der folgenden Säulen sind die Abnahme der Rotation für die verschieden verdünnten Serien, nachdem dieselben nach beendeter Einwirkung des Enzyms alle auf 200 ccm verdünnt worden waren. Die Inversionszeit war 30 Min. bei 37°.

Zuckermenge.	Volumina des Reaktionsgemenges.		
Gramme	200 ccm.	100 ccm.	25 ccm.
1	1°,4	2°,08	2°,66
2	2,4	3,06	3,34
3	3,0	3,59	3,46
4	3,4	3,94	3,45
6	3,8	4,2	3,21
8	4,15	4,33	2,89
12	4,4	4,26	—
16	4,6	4,10	—
24	4,5	—	—
32	4,3	—	—

Nach dem Gesagten entsprechen die Ziffern der drei letzten Säulen dem totalen Umsatze bei den verschiedenen Verdünnungen. Beim Vergleichen derselben erleuchtet, dass für kleinere Zuckermengen der Umsatz mit der Konzentration steigt, aber für grössere Zuckermengen abnimmt. Es muss aber hervorgehoben werden, dass der Anwachs des totalen Umsatzes für niedrige Zuckermengen keineswegs der Konzentration des Reaktionsgemenges proportional verläuft, wie bei der Spaltung des Rohrzuckers durch Säure (S. 151), und auch nicht von der Konzentration unabhängig bleibt wie in dem Falle Trypsin-Eiweiss. Diese Tatsache könnte entweder so erklärt werden, dass die Geschwindigkeit, mit welcher Enzym und Substrat sich verbinden, in verdünnter Lösung langsamer ist als in konzentrierter, oder so, dass bei immer grosser Verbindungsgeschwindigkeit die gebildete Verbindung bei verschiedener Konzentration in ungleicher Weise zusammengesetzt ist, z. B. dass die Saccharase mit steigender Konzentration mehr Rohrzucker aufnimmt. Die letztere Erklärungsweise scheint aus dem Grunde wahrscheinlicher, weil die Bildung der Enzym-Substratverbindung in dem Falle Trypsin-Eiweiss von der Konzentration unabhängig rasch geschieht. In dem Falle wäre aber die Zusammensetzung der Saccharase-Rohrzucker-Verbindung von der Verdünnung abhängig und der Prozess als reversibel zu betrachten.

Dass der totale Umsatz im obigen Versuche für grössere Zuckermengen mit steigender Konzentration deutlich abnimmt, hängt wahrscheinlich mit der eigentümlichen Tatsache zusammen, dass auch der Umsatz bei steigender Zuckermenge und unverändertem Volumen, wie die Ziffern jeder Säule zeigen, zunächst steigt aber dann fällt. Der Fall tritt aber später ein je verdünnter das Reaktionsgemisch war; derselbe wurde von mehreren früheren Forschern beobachtet und liegt nach Herzog an der Viskosität der Lösung[1]); vielleicht spielt auch Hemmung der Saccharasewirkung durch die gebildeten Produkte dabei eine Rolle.

Reaktionsgleichung der Enzymwirkung. Es wurde oben hervorgehoben, dass aus theoretischen Gründen die Enzymwirkung vielleicht der Formel einer monomolekularen Reaktion folgen würde. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den bereits abgehandelten monomolekularen Reaktionen und den Enzymwirkungen liegt aber in der Tatsache, dass letztere in einem heterogenen Medium sich abspielen. Nach dem oben über solche Reaktionen Gesagten spielen dabei ausser dem rein chemischen Verlaufe auch Diffusionsprozesse mit und je nachdem letztere oder ersterer langsamer verlaufen erhält die ganze Reaktionsgeschwindigkeit den Charakter eines Diffusionsprozesses oder einer chemischen Reaktion. Aus oben angeführten Gründen scheint es aber im allgemeinen wahrscheinlicher, dass die chemische Spaltung der langsamere Verlauf ist und dass folglich in der Formel

$$\frac{dx}{dt} = k\,(C - x)$$

C die anfängliche Konzentration des Substrates x die zurzeit t umgesetzte Menge desselben und k der Geschwindigkeitskoeffizient der Reaktion bedeutet.

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **41**, 416; **43**, 222 (1904); **48**, 365 (1906); Vergl. auch Achalme, Compt. rend. **152**, 1420 (1911).

Wenn die oben entwickelte Anschauungsweise die richtige ist, nach welcher die eigentliche chemische Reaktion in der zunächst gebildeten neuen Phase von Enzym und Substrat stattfindet, so könnte man vielleicht auch aus diesem Grunde erwarten, dass die Reaktion annähernd wie eine Reaktion in einem homogenen Medium sich verhalten würde. Zwar stehen einer solchen Betrachtungsweise viele Bedenklichkeiten in dem Wege, aber trotzdem ist viel Mühe darauf angewandt worden, die Anwendbarkeit der obigen Formel für die enzymatischen Spaltungen darzutun. Wie wir ersehen werden gibt es auch einige Beobachtungen, welche mit der Ansicht, dass der Verlauf ein monomolekularer ist, sich in Einklang bringen lassen. Für eine katalytisch beeinflusste Reaktion erster Ordnung gilt, wie wir bereits gesehen haben, dass die Reaktionsgeschwindigkeit proportional ist

1. der jeweiligen Konzentration des Substrates, sowie
2. der Konzentration des Katalysators (in diesem Falle des Enzymes).

Wir haben also nachzusehen, ob dies für die enzymatischen Spaltungen zutrifft. Bei Versuchen über das Verhalten zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Substratkonzentration muss die Konzentration der wirksamen Enzymmenge konstant gehalten werden. Eine praktisch unveränderte Enzymmenge kann dadurch erzielt werden, dass bei einem Überschuss an Enzym die Substratmenge variiert wird. Eine etwaige Abnahme der Enzymmenge bleibt dabei für den Verlauf der Reaktion ohne Belang. In mehreren solchen Fällen hat es sich herausgestellt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit oder die in einer gegebenen Zeit umgesetzte Substratmenge der überhaupt vorhandenen Menge Substrat proportional ist. Eine solche Proportionalität wurde von A. J. Brown bei der Invertierung von Rohrzucker gefunden [1]). Zu dem gleichen Schluss gelangten auch E. F. Armstrong bei der enzymatischen Spaltung von Laktose und Maltose [2]) sowie Hedin bei der Spaltung von Kasein und Serumalbumin mit Trypsin [3]). Als Beleg mag folgende Versuchsserie von Hedin angeführt werden.

ccm Kasein (c)	Umsatz (u)	$\frac{u}{c}$
0,6	1,55	2,58
0,8	2,05	2,56
1	2,60	2,60
1,2	3,05	2,54
1,6	4,10	2,56
2	5,15	2,58
3	7,05	2,35
4	8,85	2,21
5	10,4	2,08
6	11,8	1,97
8	13,75	1,72
10	15,45	1,55.

[1]) Trans. chem. Soc. 81, 387 (1902).
[2]) Proc. roy. Soc. 73, 500 (1904).
[3]) Journ. Physiol. 32, 476 (1905).

Wie ersichtlich ist der Umsatz für sehr niedrige Kaseinmengen (bis 2 ccm) diesen Mengen proportional, was daraus hervorgeht, dass der Quotient $\frac{u}{c}$ für diese Werte konstant bleibt. Für grössere Kaseinmengen fällt der Quotient $\frac{u}{c}$ allmählich, was wahrscheinlich daran liegt, dass das Enzym im Vergleich mit dem Kasein nicht länger in Überschuss vorhanden war und vielleicht auch durch Digestionsprodukte von dem Kasein abgelenkt wurde (siehe unten).

Wie oben (Kap. 3) auseinander gesetzt wurde, wird die Proportionalität zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Substratkonzentration auch dadurch dargetan, dass der aus der Formel

$$\frac{dx}{dt} = k \, . \, (C - x)$$

hergeleitete Ausdruck

$$k = \frac{1}{t} \, . \, \log \frac{C}{C - x}$$

zu verschiedenen Zeiten für k den gleichen Wert ergibt. Bedingung für die Anwendbarkeit dieses Ausdruckes ist aber, dass die wirksame Enzymmenge bei verschiedenen Stadien des Prozesses dieselbe bleibt. Vieles deutet aber darauf hin, dass die wirksame Enzymmenge während eines Verlaufes sich ändern kann, indem Enzym einerseits in unbekannter Weise zerlegt werden kann, anderseits durch die gebildeten Produkte in irgendwelcher Weise von dem Substrat abgelenkt wird. Für den Fall, dass der Spaltung entgegengesetzte Reaktionen (Synthese von Produkten zu komplizierteren Verbindungen) stattfinden, ist die obige Formel auch nicht anwendbar. In solchen Fällen wird nämlich die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Differenz zwischen der Geschwindigkeit der Spaltung und der der Synthese ausgedrückt (siehe S. 117). In wieder anderen Fällen genügen unsere analytischen Hilfsmittel nicht, um für den Umsatz zu verschiedenen Zeiten vergleichbare Zahlen zu erhalten. So besonders bei der Spaltung des Eiweisses oder überhaupt bei Reaktionen, welche stufenweise verlaufen und bei welchen die verschiedenen Stadien nicht analytisch voneinander abgegrenzt werden können. Nur, wenn es in verschiedenen Versuchen um genau dasselbe Stadium sich handelt, was z. B. der Fall ist, als bei der Proteolyse entweder das Enzym oder das Substrat in Überschuss vorhanden ist, können die Analyseresultate quantitativ miteinander verglichen werden. Auf diese Frage nach der Unzulänglichkeit der analytischen Methoden werden wir weiter unten zurückkommen.

Trotz der genannten Schwierigkeiten hat man in einigen Fällen mit besonders einfachem Reaktionsverlauf zu Anfang, solange die Menge der Reaktionsprodukte gering und die wirksame Enzymmenge noch unverändert ist, konstante Werte für k nach der obigen Formel erhalten. Solche Fälle sind z. B. die Zersetzung von H_2O_2 durch Katalase verschiedenen Ursprungs (Senter,

Issajew, Euler)[1] und die Spaltung von Estern (Euler, Taylor, Nicloux, Rona)[2]. Als Beleg mag folgender Versuch von Issajew über die Zerlegung von H_2O_2 mit Hefekatalase bei 25° angeführt werden.

Zeit in Min.	k
5	0,02457
10	0,02464
15	0,02455
20	0,02454
25	0,02450
30	0,02469.

Aber sogar bei einem scheinbar so einfachen Verlauf wie der Invertierung des Rohrzuckers durch Saccharase liegen die Verhältnisse noch nicht klar. Viele Versuche über diesen Prozess sind aus dem Grunde erfolglos geblieben, weil der Umsatz polarimetrisch bestimmt wurde und dass dabei die Multirotation des Traubenzuckers nicht aufgehoben war. Auf diese Fehlerquelle hat besonders Hudson hingewiesen[3]. Hudson hebt die Multirotation in der Weise auf, dass die Lösung am Ende des Versuches mit einer geringen Menge Alkali versetzt wird. Folgender Versuch von ihm zeigt zugleich, dass ohne Alkalizusatz die Formel einer monomolekularen Reaktion nicht bestätigt wurde, wohl aber mit Alkalizusatz.

Zeit in Min.	Drehung		k	
	ohne Alk.	mit Alk.	ohne Alk.	mit Alk.
0	12,20	12,20	—	—
5	10,75	9,57	0,0083	0,0157
15	8,07	5,89	0,0087	0,0146
25	5,45	2,97	0,0096	0,0151
35	3,25	0,83	0,0103	0,0155
50	0,80	—1,17	0,0109	0,0159
65	—0,85	—2,24	0,0114	0,0159
90	—2,17	—2,87	0,0112	0,0141
∞	—3,72	—3,72	—	—

Es muss aber hervorgehoben werden, dass Hudson ausdrücklich darauf hinweist, dass konstante k-Werte nur mit geringen Zuckerkonzentrationen (niedriger als 0,1 norm. Lösung oder 3,4%) und bei schwach saurer Reaktion erhalten werden. Auch Sörensen fand, dass der Versuch nur bei passender Konzentration der Wasserstoffionen gelingt[4].

[1]) Senter, Zeitschr. physik. Chem. **44**, 257 (1902); Issajew, Zeitschr. physiol. Chem. **42**, 102 (1904), **44**, 546 (1905); Euler, Hofm. Beiträge **7**, 1 (1906).

[2]) Euler, Hofm. Beiträge **7**, 1 (1906); Taylor, Journ. biol. Chem. **2**, 93 (1906); Nicloux, Compt. rend. Soc. biol. **56**, 840 (1904); Rona, Bioch. Zeitschr. **33**, 413 (1911).

[3]) Journ. amer. chem. Soc. **30**, 1160, 1564 (1908).

[4]) Bioch. Zeitschr. **21**, 256 (1909).

Die Spaltung von Salizin durch Emulsin hat auch nach HUDSON und H. S. PAINE als eine monomolekulare Reaktion sich erwiesen [1]). Die Versuche wurden bei neutraler Reaktion ausgeführt und die Multirotation wurde durch Zugabe von Alkali aufgehoben. Folgender Versuch zeigt genügend konstante k-Werte:

Zeit	Drehung	k
0	—62	—
10	—54,5	0,00360
20	—48,7	0,00330
30	—41,6	0,00353
35	—39,5	0,00339
85	—15,8	0,00344
145	+ 2,9	0,00350
∞	+32,2	—

Für die Spaltung von Rohrzucker durch Saccharase und von Salizin durch Emulsin scheint also zum mindesten unter gewissen Bedingungen die Formel $k = \frac{1}{t} . \log \frac{C}{C-x}$ in Geltung sein. Eine wichtige Beschränkung der Gültigkeit der Formel ist in bezug auf den Rohrzucker, dass die anfängliche Konzentration des Zuckers unter 0,1 normal liegen muss. Die Gültigkeit der obigen Formel ist ein Ausdruck für die Tatsache, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der jeweiligen Konzentration des Rohrzuckers proportional ist. In der Tat fand A. J. BROWN, dass bei wechselnder Anfangskonzentration des Rohrzuckers der Umsatz in einer gegebenen Zeit nur bei sehr niedrigen Konzentrationen der Rohrzuckermenge proportional ist. Bei grösseren Anfangskonzentrationen wächst der Umsatz nicht der Rohrzuckerkonzentration proportional sondern sehr viel langsamer als diese [1]) und der Wert von k in der obigen Formel nimmt sehr stark ab. Aber auch in demselben Versuch bei gegebener Anfangskonzentration bekam BROWN mit der Zeit steigende Werte für k. Derselbe arbeitete bei neutraler Reaktion. Um diese Abweichungen zu erklären nahm BROWN an, dass der Prozess komplizierter Natur ist als eine gewöhnliche Kontaktwirkung, indem zunächst eine Verbindung zwischen Enzym und Substrat etabliert werden muss, ehe der chemische Verlauf der Spaltung zustande kommt [2]).

Die Einwirkung der Entstehung der Verbindung Enzym-Substrat auf die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit wird verschieden je nachdem die Verbindung im Vergleich mit dem eigentlichen chemischen Prozess langsam oder rasch gebildet wird und je nachdem das Enzym vollständig gebunden wird oder ein Teil davon frei und folglich unwirksam bleibt. Unter der Annahme, dass die Bildung der Verbindung rasch verläuft und dass der Prozess nur unvollständig und reversibel stattfindet, so dass ein Teil des Enzyms besonders in der Gegen-

[1]) Journ. amer. chem. Soc. 31, 1242 (1909).

[2]) Trans. chem. Soc. 81, 373 (1902).

wart von nur geringen Substratmengen frei bleibt, und dass das Gleichgewicht durch das Massenwirkungsgesetz reguliert wird, bekam HENRI für den ganzen Verlauf eine Formel von dem allgemeinen Aussehen

$$t = m \, . \log \text{nat} \frac{C}{C-x} + nx,$$

wo m und n Konstante sind und t, C und x dasselbe bedeuten wie vorher. Die experimentelle Prüfung der Formel scheiterte bei HENRIS Versuchen mit Rohrzucker und Invertin daran, dass derselbe die Multirotation des gebildeten Traubenzuckers nicht ausschloss [1]). Indessen hat nachher BARENDRECHT auf anderen Weg für den Verlauf eine Formel von dem gleichen Aussehen wie HENRI aufgestellt; in seinen Versuchen wandte BARENDRECHT für die Bestimmung des Invertzuckers eine Reduktionsmethode an und bekam bei genügender Konzentration des Rohrzuckers in dem Laufe desselben Versuches stimmende Werte für k, berechnet nach der Formel

$$k = \frac{1}{t} \left\{ \log \text{nat} \frac{C}{C-x} - nx \right\}. \text{ }^{2)}$$

Eine Reaktionsgleichung von derselben Form wiedergibt nach BARENDRECHT die Zerlegung von Milchzucker durch Kefirlaktase und nach PHILOCHE die von Maltose durch Takamaltase [3]). Ferner fanden ABDERHALDEN und MICHAELIS für die Zersetzung von d-Alanyl-d-Alanin durch Hefepresssaft eine Gleichung von derselben Form [4]).

Zu einer ähnlichen Formel gelangten D. VAN SLYKE und G. E. CULLEN bezüglich der Spaltung von Harnstoff mit Hilfe einer aus Soyabonen hergestellten Urease. Sie gingen von der Voraussetzung aus, dass die ganze Enzymmenge mit dem Substrat verbunden wird, aber dass die Zeit, welche für die Bildung der Verbindung Enzym-Substrat in Anspruch genommen wird, nur bei einem Überschuss an Substrat vernachlässigt werden kann, dass aber auch bei grösseren Substratmengen schliesslich diese dahin vermindert werden, dass diese Zeit in Vergleich mit der für die Spaltung des Substrats erforderlichen berücksichtigt werden muss [5]). In der folgenden Herleitung von VAN SLYKE und CULLEN bedeutet Θ die für den Kreislauf eines Enzymeinheites angewandte Zeit oder die Summe der Zeiten, welche für die Bildung der Verbindung Enzym-Substrat und für die Spaltung des Substrates erforderlich sind, b der Geschwindigkeitskoeffizient des ersteren Prozesses, C—x wie oben die zu einer gegebenen Zeit noch vorhandene Substratkonzentration und d der Geschwindigkeitskoeffizient der Substratspaltung. Die in der Zeiteinheit gebildete Menge Enzym-Substrat-Verbindung ist nach dem Massenwirkungsgesetz proportional der Konzentration

[1]) Lois générales de l'action des diastases, Paris 1903, S. 92.

[2]) Zeitschr. physik. Chem. 49, 456 (1904); 54, 367 (1906), auch Bioch. Journ. 7, 549 (1913).

[3]) Journ. chim. et phys. 6, 254 (1908).

[4]) Zeitschr. physiol. Chem. 52, 326 (1907).

[5]) Journ. biol. Chem. 19, 141 (1914).

der beiden Komponenten oder, wenn die Konzentration des Enzymes = 1 ist, = b (C—x). Die für die Bildung der Einheit dieser Verbindung erforderliche Zeit wird folglich $= \frac{1}{b(C-x)}$. Die Zersetzung dieser Verbindung durch Spaltung des Substrates ist unabhängig von der Substratkonzentration und die dafür gebrauchte Zeit wird $= \frac{1}{d}$. Folglich ist

$$\Theta = \frac{1}{b(C-x)} + \frac{1}{d}.$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit des ganzen Verlaufes $\frac{dx}{dt}$ ist $= \frac{1}{\Theta}$ oder

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{\frac{1}{b(C-x)} + \frac{1}{d}} = \frac{bd(C-x)}{d + b(C-x)}.$$

Dies ist die Reaktionsgeschwindigkeit, wenn nur die Enzymeinheit zugegen ist. Ist die ganze Enzymmenge E, so ergibt sich nach v. Slyke und Cullen:

$$\frac{dx}{dt} = E \cdot \frac{bd(C-x)}{d + b(C-x)}$$

oder integriert

$$t = \frac{1}{E}\left\{\frac{1}{b} \log \text{nat} \frac{C}{C-x} + \frac{x}{d}\right\}.$$

Der Ausdruck $\frac{1}{E.b} \cdot \log \text{nat} \frac{C}{C-x}$ entspricht der für die Bildung der Verbindung Enzym-Substrat gebrauchten Zeit und das übrige der für die Zerlegung des Substrats gebrauchten. Wenn C gross und x gering ist, so wird der Ausdruck $\frac{1}{E.b} \cdot \log \text{nat} \frac{C}{C-x} = \frac{1}{E.b} \cdot \log \text{nat} \frac{1}{1 + \frac{x}{C}}$ praktisch = 0, und der ganze Verlauf wird durch den Ausdruck $t = \frac{x}{E.d}$ wiedergegeben, welcher eine Gerade darstellt. Die Kurve, welche das Verhältnis zwischen t und x zeigt, nähert sich folglich in ihrem anfänglichen Lauf einer Geraden. Bei grosser Substratmenge und geringem Umsatz wird d aus der Gleichung $d = \frac{x}{E.t}$ bestimmt, und dann kann b mit Hilfe des Ausdruckes

$$t = \frac{1}{E}\left\{\frac{1}{b} \log \text{nat} \frac{C}{C-x} + \frac{x}{d}\right\}$$

erhalten werden, nachdem C dahin gesunken ist, dass $\frac{1}{E.b} \log \text{nat} \frac{a}{C-x}$ im Vergleich mit dem Ausdruck $\frac{x}{E.d}$ von Bedeutung ist.

VAN SLYKE und CULLEN haben diese Ausführungen experimentel bestätigen können. Folgender Versuch ergibt Ziffern, welche in dem Laufe der Zerlegung von einer Harnstoffmenge, welche 40 ccm 0,01 norm. NH_3 entsprach, erhalten wurden.

x ccm 0,01 norm. NH_3	$\frac{1}{E.b} \log n \frac{40}{40-x}$ Min.	$\frac{x}{E.d}$ Min.	$\frac{1}{E}\left\{\frac{1}{b}\log n \frac{40}{40-x} + \frac{x}{d}\right\}$ Min.	t Min.
14,08	10,9	9,2	20,1	20
20,22	17,7	13,2	30,9	30
25,06	24,7	16,3	41,0	40
29,20	32,9	19,0	51,9	51
31,98	40,8	20,8	61,6	60
35,12	52,8	22,9	75,7	75
36,90	64,1	24,1	88,2	90
38,00	75,2	24,8	100,0	105
39,00	92,5	25,3	117,9	120
39,54	112,1	25,8	137,9	135.

Die Übereinstimmung der Ziffern der zwei letzten Säulen spricht zu Gunsten der theoretischen Ausführungen. Folgende Tabelle ergibt Resultate, welche in der gleichen Zeit mit verschiedener Anfangskonzentration des Harnstoffes erhalten wurden.

Anfangskonzentration. ccm 0,01 norm. NH_3	C ccm 0,01 norm. NH_3	$\frac{1}{E.b} . \log n \frac{C}{C-x}$ Min.	$\frac{x}{E.d}$ Min.	$\frac{1}{E}\left\{\log n \frac{C}{C-x} + \frac{x}{d}\right\}$ Min.	t Min.
12,5	5,8	51,2	11,2	62,4	60
25,0	10,4	44,0	20,1	64,1	60
50,0	15,5	30,4	30,0	60,4	60
100,0	21,2	18,5	41,0	59,5	60
200,0	24,6	10,8	47,6	58,4	60
400,0	27,0	5,7	52,3	58,0	60
800,0	28,5	2,9	55,2	58,1	60
1600,0	31,0	1,6	60,0	61,6	60
3200,0	31,0	1,0	60	61,0	60

Auch in diesem Falle ist die Übereinstimmung eine genügende. Die Ausführungen von VAN SLYKE und CULLEN setzen im voraus, dass die wirksame Enzymmenge die ganze Zeit dieselbe bleibt oder dass weder Enzym zerlegt

wird noch dass dasselbe zum Teil durch Produkte oder andere hemmende Substanzen ausser Wirkung gesetzt wird. Der hemmende Einfluss der Produkte wurde bei den Versuchen dadurch vermieden, dass die Reaktion mit Hilfe einer Phosphatmischung als Puffer die ganze Zeit neutral gehalten wurde.

Gegen die theoretischen Ausführungen von van Slyke und Cullen sei nur bemerkt, dass dieselben die Annahme einschliessen, dass die Reaktion infolge welcher die Verbindung Enzym-Substrat entsteht, nach dem Massenwirkungsgesetz verläuft, aber dass trotzdem alles Enzym gebunden wird. Das Massenwirkungsgesetz bezieht sich aber auf reversible Reaktionen mit Gleichgewicht. In diesem Falle würde aber die Reaktion bis zum vollständigen Verbrauch der freien Enzymmenge nur in einer Richtung verlaufen und folglich nicht reversibler Natur sein. Die Verhältnisse liegen folglich in bezug hierauf nicht klar, aber trotzdem besitzt die Formel von van Slyke und Cullen ein grosses Interesse, da dieselbe den experimentellen Ergebnissen ganz gut sich anpasst und besonders für verschiedene Anfangskonzentrationen des Substrates in Geltung zu sein scheint. Abgesehen von dem Vorkommen von E (Enzymmenge) in der Formel von van Slyke und Cullen hat aber diese Formel dieselbe allgemeine Form wie die von Henri unter der Annahme einer unvollständigen, reversiblen Reaktion bei der Invertinwirkung hergeleitete (S. 160). Nur haben die Konstanten in beiden Fällen eine verschiedene Bedeutung. Aus oben angeführten Gründen (S. 150 ff.) ist zu schliessen, dass die Verbindung zwischen Trypsin und verschiedenen Eiweisskörpern in vollkommen neutraler Lösung nicht reversibler Natur ist.

Bedeutung der Enzymmenge. Wir haben eben den Einfluss der Substratkonzentration auf den Reaktionsverlauf untersucht. Es erübrigt den Einfluss der Enzymkonzentration zu erörtern. Mit Rücksicht hierauf ist daran zu erinnern, dass bei reinen Kontaktreaktionen die Reaktionsgeschwindigkeit der Katalysatorkonzentration proportional sich verhält, was analytisch daraus hervorgeht, dass der Geschwindigkeitskoeffizient k in der Formel $\frac{dx}{dt} = k \cdot (C - x)$ oder $k = \frac{1}{t} \log \text{nat} \frac{C}{C - x}$ der Katalysatorkonzentration proportional sich erweist.

Bei enzymatischen Prozessen kann in verschiedener Weise geprüft werden, ob eine solche Proportionalität existiert. Es könnte z. B. untersucht werden, ob bei einem Überschuss an Substrat, in welchem Falle die Substratmenge als konstant betrachtet werden kann, der Umsatz der Enzymmenge proportional ist. Oder man könnte in solchen Fällen, wo die Formel $k = \frac{1}{t} \log \frac{C}{C - x}$ als gültig sich erwiesen hat, den Wert von k mit verschiedenen Enzymmengen ermitteln. Ist die besprochene Proportionalität vorhanden, so erweisen sich die erhaltenen k-Werte den angewandten Enzymmengen proportional. Bedingung für das Gelingen des Versuches ist, dass die wirksame Enzymmenge in dem Laufe eines Versuches unverändert bleibt.

Beobachtungen nach der ersten der beiden genannten Methoden (mit einem Überschuss an Substrat) sind z. B. von KASTLE und LOEWENHART mit Buttersäureester und Esterase[1], von BAYLISS mit Gelatine und Trypsin[2], von ARMSTRONG mit Kefirlaktase[3] und von HEDIN mit Trypsin und Kasein als Substrat[4] gemacht worden. Letzterer fand mit 100 ccm 2,5% schwach alkalischer Kaseinlösung folgende Ziffern:

Trypsinmenge in ccm (p)	Umsatz (u)	$\frac{u}{p}$.
1	2,40	2,40
2	4,95	2,48
3	7,55	2,52
4	9,85	2,46
5	12,45	2,49
6	14,85	2,48
7	17,35	2,48
8	19,10	2,39
9	20,60	2,29
10	22,75	2,28

Wie ersichtlich, ist der Umsatz der Enzymmenge proportional für niedrige Enzymmengen bis 7 ccm, worauf derselbe zu fallen anfängt.

Nach der zweiten der oben genannten Methoden wurde der Geschwindigkeitskoeffizient in einigen Fällen der Enzymmenge proportional gefunden: für Katalase aus Blut (SENTER)[5], für Erepsin mit Glyzylglyzin als Substrat (EULER)[6], für Pankreaslipase (KASTLE und LOEVENHART)[7]; in anderen Fällen konnte keine solche Proportionalität nachgewiesen werden: für Katalase aus Boletus scaber (EULER), für Lipase aus Schweinefett (EULER)[8]. Als Beleg mögen folgende Ziffern aus EULERS Versuchen mit Erepsin und Glyzylglyzin angeführt werden:

Enzymmenge (e)	1000 k	$\frac{1000\ k}{e}$.
2	2,78	1,39
3	4,28	1,43
4	5,28	1,32
5	6,45	1,29

Es gibt aber noch eine Methode, die Proportionalität zwischen dem Geschwindigkeitskoeffizient und der Enzymmenge darzutun, welche von mehreren

[1]) Amer. journ. Physiol. **24**, 491 (1900).
[2]) Arch. Sc. biol. XI. Suppl. 261 (1905).
[3]) Proc. Roy. Soc. **73**, 500 (1904).
[4]) Journ. Physiol. **32**, 472 (1905).
[5]) Zeitschr. physik. Chem. **44**, 257 (1903).
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. **51**, 213 (1907).
[7]) Amer. chem. Journ. **24**, 491 (1900).
[8]) Hofm. Beiträge **7**, 1 (1906).

Fehlerquellen frei ist, welche den eben genannten anhaften, oder jedenfalls von denselben weniger abhängig ist als diese. Dieselbe fusst auf der zunächst experimentell für mehrere enzymatische Prozesse begründeten Tatsache, dass die für einen bestimmten Umsatz einer gegebenen Substratmenge erforderliche Zeit der angewandten Enzymmenge umgekehrt proportional sich erweist. Die ersten mehr eingehenden Untersuchungen über diesen Gegenstand wurden von Sjöqvist ausgeführt[1]). Derselbe bestimmte, wie viel von einer gegebenen Eiweissmenge bei gegebenem Volumen und Salzsäuregehalt durch verschiedene Mengen Pepsin nach Zeiten, welche den Pepsinmengen umgekehrt proportional waren, aufgelöst war. Die Ergebnisse sind in folgende Tabelle eingetragen, wo P die Pepsinkonzentration bedeutet und t die Digestionszeit.

P . t =	2	3	4	6	8	10	12	16	20	24	30
P = $^1/_2$	4,05	4,70	5,20	6,10	6,87	7,60	8,12	8,92	—	—	—
= 1	4,12	4,74	5,25	6,07	6,72	7,25	7,76	8,50	9,01	9,45	9,95
= 2	—	—	5,27	6,12	6,77	7,24	7,67	8,40	8,95	9,45	10,00
= 4	—	—	—	—	7,00	7,40	7,80	8,35	8,85	9,19	9,60

Die Ziffern derselben Kolumne sind praktisch gleich, und das Resultat kann kurz so angegeben werden, der Umsatz nach der gleichen Zahl Enzym-Zeit-Einheiten derselbe bleibt. Trotzdem ist aber der Umsatz weder der Enzymmenge noch der Zeit und auch nicht dem Produkt von beiden proportional. Zu den gleichen Ergebnissen ist Hedin bei der Untersuchung der tryptischen Digestion von Kasein in sehr schwach alkalischer Lösung gelangt[2]). Seine Zahlen, welche den Umsatz wiedergeben, waren wie folgt:

P . t =	1	2	2,5	5	7,5	10	15	20
t = 1	5,80	10,35	12,95	20,15	24,5	26,95	31,0	34,05
2	5,85	10,75	13,25	20,40	24,65	27,8	31,7	—
3	5,70	10,85	13,35	20,30	24,35	27,0	31,05	33,75
4	6,10	10,75	13,15	19,90	23,85	26,95	30,75	33,55

Dasselbe Resultat erhielt Hedin auch bei der tryptischen Digestion von denaturiertem und stark dialysiertem Serumalbumin und Eieralbumin sowie von stark dialysiertem Wittes Pepton bei neutraler Reaktion und zwar bei der Anwendung von verschiedenen Analysmethoden. Die Tatsache, dass die Digestion unter angegebenen Bedingungen auf verschiedenen Stadien für dasselbe Wert von P . t denselben Umsatz zeigt, bedeutet, dass die Digestion des Eiweisses mit verschiedenen Enzymmengen gleichsam dem gleichen Wege folgt; nur muss die Zeit der Einwirkung, um dasselbe Stadium des Umsatzes zu erreichen, den Enzymmengen umgekehrt proportional variiert werden. Hieraus lässt sich folgendermassen beweisen, dass der Geschwindigkeitskoeffizient der

[1]) Skand. Arch. Physiol. 5, 1 (1895).

[2]) Journ. Physiol. 32, 469 (1905); 34, 370 (1906); auch Zeitschr. physiol. Chem. 57, 468 (1908); 64, 82 (1909).

Enzymmenge proportional ist [1]). Die Herleitung ist nicht auf solchen Reaktionen beschränkt, welche durch die Formel einer monomolekularen Reaktion wiedergegeben werden, sondern wir können ganz allgemein die Reaktionsgeschwindigkeit $\frac{dC}{dt}$ als eine unbekannte Funktion (F) der Substratkonzentration C schreiben:

$$\frac{dC}{dt} = k \,.\, F(C) \text{ oder } \frac{dC}{F(C)} = k \,.\, dt,$$

wo k der von der Enzymmenge abhängige Geschwindigkeitskoeffizient ist. Durch Integration zwischen den Zeiten 0 und t und den zugehörigen Konzentrationen C_0 und C_t bekommen wir

$$\varphi(C_0) - \varphi(C_t) = k \,.\, t \quad \ldots\ldots\ldots \quad (1)$$

Ist nun mit einer anderen Enzymmenge der Gang der Zerlegung einer gleichen Substratmenge vollkommen derselbe, so haben wir

$$\frac{dC}{dt} = k^1 \,.\, F(C),$$

wo nur der Geschwindigkeitskoeffizient ein anderer ist als vorher. Integrieren wir hier zwischen den Zeiten 0 und t^1 mit den entsprechenden Konzentrationen C_0 und C_{t^1}, so bekommen wir

$$\varphi(C_0) - \varphi(C_{t^1}) = k^1 \,.\, t^1 \quad \ldots\ldots\ldots \quad (2)$$

Wählen wir nun die Zeit t^1 so, das $C_1 = C_{t^1}$, d. h. so, dass der Umsatz in den beiden Fällen mit verschiedenen Enzymmengen der gleiche bleibt so ist

$$\varphi(C_0) - \varphi(C_t) = \varphi(C_0) - \varphi(C_{t^1})$$

und es folgt aus (1) und (2)

$$k \,.\, t = k^1 \,.\, t^1 \text{ oder } \frac{k}{k^1} = \frac{t^1}{t} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (3)$$

Andererseits ergibt sich aus der Gültigkeit des obigen Enzym-Zeit-Gesetzes, dass, wenn t und t^1 Zeiten gleichen Umsatzes bedeuten und p und p^1 die entsprechenden Enzymmengen,

$$p \,.\, t = p^1 \,.\, t^1 \text{ oder } \frac{p}{p^1} = \frac{t^1}{t} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (4)$$

Aus (3) und (4) ergibt sich also

$$\frac{k}{k^1} = \frac{p}{p^1}$$

oder die Geschwindigkeitskoeffizienten sind den Enzymmengen proportional. Mit Rücksicht auf die oben gegebene Definition des Geschwindigkeitskoeffizienten

[1]) HEDIN, Ergebn. d. Physiol. **9**, 444 siehe auch Zeitschr. physiol. Chem. **57**, 468 (1908).

(S. 105) bedeutet dies, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei konstant gehaltener Substratkonzentration den Enzymmengen proportional ist.

Wie oben hervorgehoben wurde, darf dieses nur für solche Fälle als streng bewiesen angesehen werden, wo das Enzym-Zeit-Gesetz für verschiedene Stadien des enzymatischen Prozesses zutrifft. Da die Enzyme vor ihrer chemischen Wirkung in irgend einer Weise mit dem Substrat sich verbinden, so ist die mit dem Substrat verbundene Enzymmenge als das wirksame Enzym oder die aktive Masse des Enzyms zu betrachten. Wenn nur ein einziges Substrat vorhanden ist, so bedeutet die Regel, nach welcher die Geschwindigkeitskonstante der zugesetzten Enzymmenge proportional ist, dass die aufgenommene Enzymmenge der zugesetzten proportional ist. Nun entstehen aber besonders bei den proteolytischen Spaltungsprozessen verschiedene Spaltungsprodukte, welche durch das Enzym weiter gespalten werden und welche folglich auch mit dem Enzym Verbindungen bilden. Die verschiedenen Produkte werden aber mit ungleicher Geschwindigkeit zerlegt. Die obige Regel muss also bedeuten, dass bei einem gegebenen Digestionsgemisch die von jedem Stoffe aufgenommene Enzymmenge der zugegebenen Enzymmenge proportional ist oder dass die Verteilung des Enzyms zwischen den anwesenden Stoffen unabhängig von der zugesetzten Enzymmenge die gleiche bleibt. Nun ist aber nach den analytischen Ergebnissen das Digestionsgemisch nach der gleichen Zahl von P . t das gleiche, und man kann folglich auch sagen, dass die Verteilung des Enzyms bei gleichem Umsatz die gleiche bleibt unabhängig von der Enzymmenge. Aus dem Gesagten folgt auch, dass so lange das obige Gesetz seine Gültigkeit besitzt, eine etwaige Zerlegung von Enzym nach dem Verlauf von der gleichen Anzahl von P . t der zugegebenen Enzymmenge proportional sein muss. Wenn die Zerlegung von Enzym in anderem Verhältnis geschieht, kann das Enzym-Zeit-Gesetz nicht in Geltung sein, und dies ist wahrscheinlich eine Ursache dazu, dass die Regel z. B. mit Trypsin und denaturiertem Serumalbumin in schwach alkalischer Lösung nicht bestätigt wird.

Das Enzym-Zeit-Gesetz deutet, wie eben auseinandergesetzt wurde, darauf hin, dass die Verteilung von Enzym unabhängig von dessen Menge dieselbe bleibt. Dies schliesst ein, dass die Geschwindigkeit, mit welcher die Verbindung Enzym-Substrat gebildet wird, auch dieselbe bleiben muss, bei verschiedener Enzymmenge. Wahrscheinlich verbindet sich die ganze Enzymmenge mit Substrat bis zur Sättigung derselben. In den meisten Fällen wird wohl die vorhandene Substratmenge für die vollständige Sättigung des Enzyms genügen. Es lässt sich aber der Fall denken, dass eine gegebene kleine Substratmenge für die Sättigung einer geringen Enzymmenge genügt, aber nicht für die Sättigung einer grösseren. Wenn das einträfe, dann würde offenbar die geringere Enzymmenge in einer gegebenen Zahl von P . t einen grösseren Umsatz erzeugen als die grössere und das Enzym-Zeit-Gesetz würde folglich nicht in Geltung sein. Dieser Zustand wurde von HEDIN bei der Digestion von stark dialysiertem, denaturiertem Serumalbumin mit bis auf Spuren von Eiweiss freiem

Trypsin aufgesucht und zwar dadurch, dass bei gegebenen, grossen Enzymmengen die Substratmenge vermindert wurde[1]):

	Dig. Zeit Min.	Umsatz (u)	$\frac{u}{c}$.
{ 400 Tryps. + 40 alb	30	30,0	7,5
{ 200 Tr. + 40 alb + 200 H_2O	60	30,55	7,61
{ 400 Tr. + 20 alb + 20 H_2O	30	16,6	8,3
{ 200 Tr. + 20 alb + 220 H_2O	60	17,35	8,68
{ 400 Tr. + 10 alb + 30 H_2O	30	8,45	8,45
{ 200 Tr. + 10 alb + 230 H_2O	60	9,45	9,45

Die Ziffern der letzten Säule, welche den Umsatz für 10 ccm Substrat angeben, zeigen, dass das Enzym-Zeit-Gesetz für 40 ccm Substrat deutlich gilt, weniger deutlich in den Versuchen mit 20 ccm und gar nicht in den mit 10 ccm. Dasselbe Resultat ergab ein anderer Versuch mit 10 ccm Substrat, wo das Verhältnis zwischen den Enzymmengen 4 : 1 war:

	Min.	u
400 Tr. + 10 alb	15	7,25
100 Tr. + 10 alb + 300 H_2O	60	9,15

Schliesslich sei in diesem Zusammenhange auch erwähnt, dass die Gegenwart gewisser hemmender Substanzen das Enzym-Zeit-Gesetz ausser Geltung setzen kann, da dieselben von einer geringen Enzymmenge verhältnismässig mehr aufnehmen als von einer grösseren. Siehe hierüber den Abschnitt über die Hemmung der Enzymwirkung.

Ausser den S. 165 ff. besprochenen Enzymen, welche das Enzym-Zeit-Gesetz unter Umständen hervortreten lassen, seien noch folgende erwähnt. HUDSON hat bei seinen bereits besprochenen Versuchen über die Invertierung von Rohrzucker mit Saccharase auch Versuche über den Zusammenhang zwischen Enzymmenge und Zeit ausgeführt. Denselben entnehmen wir folgende Ziffern[2]):

	Anfängliche Konzentration der Zuckerlösung					
	4,55 %		9,09 %		27,3 %	
P.t =	30	60	30	60	30	60
P = 0,25	73,1 %	92,7 %	45,2 %	74,7 %	10,9 %	21,9 %
0,50	72,9	92,7	45,2	74,5	11,4	22,6
1,00	72,9	93	45,3	74,7	11,5	22,3
1,50	73,2	92,8	44,8	74,5	11,2	22,7
2,00	73,2	93	45,3	74,2	11,2	22,0

[1]) Journ. Physiol. 32, 483 (1905).

[2]) Journ. amer. chem. Soc. 30, 1575 (1908).

Die eingetragenen Ziffern sind die Prozentzahlen der gespalteten Zuckermenge. Auch aus diesen Zahlen geht deutlich hervor, dass das Enzym-Zeit-Gesetz für verschiedene Stadien der Reaktion seine Gültigkeit behält. Auch hier ist folglich der Geschwindigkeitskoeffizient der Enzymmenge proportional.

Für Kalbslab hat besonders FULD die Gültigkeit des Enzym-Zeit-Gesetzes dargetan, indem die Gerinnungszeit der Milch der Enzymmenge umgekehrt proportional gefunden wurde[1]); ferner hat VERNON eine leidliche Übereinstimmung für peptonspaltende Enzyme gefunden[2]), während MARTIN eine genügende Übereinstimmung für Fibrinfermente der Schlangengifte[3]) und MADSEN für Pepsin, Lab, Trypsin und Pyocyaneusprotease fanden[4]). Schliesslich haben VAN SLYKE und CULLEN in ihrer bereits besprochenen Arbeit über die Urease auch für dieses Enzym das besprochene Gesetz gültig gefunden[5]).

Es liegt in der Natur der Sache, dass die Gültigkeit des Gesetzes für die koagulierende Enzyme (Lab und Fibrinferment) nur in bezug auf ein einziges Stadium ihrer Wirkung hat geprüft werden können, nämlich für das Stadium, wo die Gewinnung eben stattfindet. Der Beweis, dass der Gang des Umsatzes für den ganzen Verlauf mit verschiedenen Enzymmengen derselbe bleibt, fehlt folglich in diesem Falle. Das Enzym-Zeit-Gesetz bei der Labwirkung hat ein besonderes Interesse auf sich gezogen. Nach dem oben Gesagten gilt das Gesetz für das Kalbslab. Doch geht aus neuerdings von HAMMARSTEN ausgeführten Versuchen hervor, dass das Gesetz nur bei Bruttemperatur einigermassen deutlich hervortritt, während bei Zimmertemperatur eine ausgesprochene Abweichung in dem Sinne hervortritt, dass geringe Labmengen im Vergleich mit grösseren zu niedrige Gerinnungszeiten ergeben[6]). HEDIN fand das besprochene Gesetz auch für Schafslab bei 37° gültig[7]). Alle anderen daraufhin geprüften Labenzyme scheinen bei 37° in der Weise von dem besprochenen Gesetz abzuweichen, dass eine geringe Labmenge eine verhältnismässig längere Zeit in Anspruch nimmt für die Gerinnung von Milch als eine grössere Menge. Wenn z. B. die Labkonzentration 1 eine Gerinnungszeit von 10 Min. ergibt, so verlangt vielleicht die Labkonzentration $^1/_2$ eine Zeit von 30 Min. anstatt 20 Min. Die Ursache dieses Verhältnisses ist möglicherweise in Zerstörung von Enzym während des Versuches zu suchen, welche Zerstörung offenbar um so ausgiebiger sein wird, je länger das Erhitzen auf 37° dauert oder je geringer die zugesetzte Enzymmenge ist.

SCHÜTZsche Regel. Bei der Bestimmung von Enzymmengen spielt die sogenannte SCHÜTZsche Regel eine gewisse Rolle. In ihrer neuesten Form be-

---

[1]) Hofm. Beiträge **2**, 169 (1902).
[2]) Journ. Physiol. **30**, 334 (1903).
[3]) Ebenda **32**, 207 (1905)
[4]) ARRHENIUS, Immunochemie 1907, S. 46 ff.
[5]) Journ. biol. Chem. **19**, 141 (1914).
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. **92**, 119 (1914).
[7]) Nicht veröffentlichte Unters.

sagt dieselbe, dass der Umsatz der Quadratwurzel aus der Enzymmenge und der Zeit proportional ist oder Umsatz $= k \cdot \sqrt{p \cdot t}$, wo k eine Konstante, p die Enzymmenge und t die Zeit der Einwirkung bedeutet. Die Regel wurde zuerst von E. SCHÜTZ für das Pepsin aufgestellt und zwar in der Form Umsatz $= k \cdot \sqrt{p}$, da die Zeit (t) konstant gehalten wurde[1]). Die Form Umsatz $= k \cdot \sqrt{p \cdot t}$ wurde ihr von E. SCHÜTZ und HUPPERT gegeben[2]). Nach PAWLOW soll die Regel auch für die Trypsinverdauung sich bewähren[3]). Die Regel ist nur für einen gewissen Bereich der Verdauung gültig, und es leuchtet sofort ein, dass der Gültigkeitsbereich sehr von der für die Bestimmung des Umsatzes angewandten Methode abhängig sein muss, da mit verschiedenen Methoden verschiedene Digestionsprodukte bestimmt werden. Ferner sei bemerkt, dass innerhalb des ganzen Bereiches, wo die SCHÜTZsche Regel sich bewährt, dem gleichen Wert für p . t auch der gleiche Umsatz entspricht, und folglich auch das eben behandelte Enzym-Zeit-Gesetz gültig sein muss. Die SCHÜTZsche Regel ist auch für die Wirkung von Magen- und Pankreas-Lipase bestätigt worden[4]). Nach ARRHENIUS lässt die Gültigkeit der Regel unter der Annahme sich erklären, dass das Enzym mit den Reaktionsprodukten sich verbindet, so dass die aktive Masse des Enzymes der Menge der Reaktionsprodukte umgekehrt proportionel sich ändert[5]).

Spezifische Wirkung der Enzyme.

Die oben (Kap. 3) behandelten Katalysatoren von bekannter chemischer Zusammensetzung sind im allgemeinen imstande, sehr verschiedene Reaktionen zu beeinflussen, d. h. auf verschiedene Substrate einzuwirken. So können die Säuren die Spaltung von sowohl Kohlehydraten und Glykosiden wie auch von Fett und Eiweiss besorgen; ausserdem können Säuren auch verschiedene synthetische Prozesse, z. B. Synthesen von Glykosiden, vermitteln. Aus diesem Grunde spricht man im allgemeinen nicht von irgendwelcher spezifischen Wirkung solcher Katalysatoren. Nur in vereinzelten Fällen und speziell in solchen, wo Alkaloide als Katalysatoren wirksam sind, ist eine spezifische katalytische Wirkung beobachtet worden. Dies bedeutet, dass ein gegebener Katalysator nur eine mehr oder weniger begrenzte Wirkung ausübt. So ist es BREDIG und FAJANS gelungen nachzuweisen, dass ein optisch aktives Lösungsmittel den Zerfall von optischen Antipoden in ungleichem Grade beeinflussen kann So zerfällt von den optischen Antipoden der Kamphokarbonsäure, wenn dieselben in Nikotin aufgelöst sind oder wenn Nikotin als mitgelöster Katalysator vorhanden ist, der d-Form um 17 %

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. 9, 577 (1895).

[2]) PFLÜGERS Arch. 80, 470 (1900).

[3]) Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 33.

[4]) STADE, HOFMEISTERS Beiträge 3, 318 (1903); ENGEL, Ebenda 7, 77 (1906); FROMME, Ebenda 7, 51 (1909).

[5]) Medd. NOBEL Inst 1, Nr. 9 (1908).

schneller als der l-Form, während beide Formen in optisch indifferenten Lösungsmitteln und ohne Nikotin des Katalysator gleich rasch zerlegt werden. Die Spaltung geschieht folglich asymmetrisch in der Gegenwart von Nikotin[1]. Ein anderes Beispiel einer asymmetrischen katalytischen Wirkung bietet die S. 175 besprochene, von Bredig und Fiske beobachtete überwiegende Bildung von d-Mandelsäurenitril aus Benzaldehyd und Zyanwasserstoff, wenn Chinin als Katalysator angewandt wurde, und von l-Mandelsäurenitril, wenn Chinidin zugegen war[2].

Besonders bei den Enzymen finden wir eine mehr oder weniger ausgesprochene spezifische Wirkung. Dass ein grober Unterschied in bezug auf die Wirksamkeit der Enzyme existiert in dem Sinne, dass dieselben nur auf bestimmte Körperklassen (z. B. Proteinstoffe, Kohlehydrate oder Fett) einwirken, ist schon lange bekannt. Dann existieren aber Differenzen in der Weise, dass verschiedene Enzyme derselben Gruppe auf ungleiche Vertreter derselben Substratklasse eingerichtet sind. Die am besten bekannten Beispiele einer solchen Spezifizität sind die Enzyme, welche verschiedene Disaccharide in einfache Hexosen spalten. Hierher gehören Saccharase (Invertin), Laktase und Maltase. Freilich können verschiedene Enzyme auf dasselbe Substrat einwirken, dabei wird aber das Substrat in ungleicher Weise umgewandelt. So wird Zucker durch Zymase in Alkohol und Kohlensäure aufgespalten, während derselbe bei anderer Behandlung Milchsäure liefert.

Schliesslich kann es auch eintreffen, dass ein Enzym die eine von zwei optisch isomeren Formen angreift, während die andere entweder nicht beeinflusst wird oder nur in geringerem Grade. Dieses Verhalten wurde zuerst von E. Fischer klargelegt. Derselbe fand, dass von den vielen bekannten Aldohexosen nur drei, d-Glukose, d-Mannose und d-Galaktose und von den Ketohexosen nur eine, d-Fruktose vergärbar sind, und dann, dass synthetisch hergestellte, wahrscheinlich stereoisomere Glykoside sich zu Enzymen verschieden verhalten. So wird von zwei isomeren Methyl-d-Glykosiden das eine (α-) nur durch Hefe und das andere (β-) nur durch Emulsin angegriffen, während die entsprechenden Methyl-l-Glykoside durch keines von diesen Enzymen gespalten werden. In der gleichen Weise verhalten sich die entsprechenden, aus Galaktose erhaltenen Glykoside[3]. Im Anschluss an diese Beobachtungen sprach Fischer die Theorie aus, dass für die Wirkung eines Enzyms eine gewisse Übereinstimmung des sterischen Baus von Enzym und Substrat vorhanden sein muss; das Enzym muss für das Substrat passen etwa wie ein Schlüssel zum Schloss.

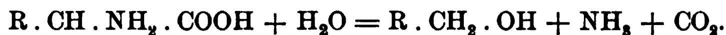
Dann kamen ähnliche Beobachtungen von H. D. Dakin, welcher fand, dass razemische Mandelsäureester bei unvollständiger Hydrolyse durch Leberpresssaft eine stark rechtsdrehende Säure liefern, während die zurückbleibenden Ester

[1]) Ber. d. chem. Ges. **41**, 752 (1908).
[2]) Bioch. Zeitschr. **46**, 7 (1912).
[3]) Zeitschr. physiol. Chem. **26**, 60 (1898). (Zusammenfassung von Fischers Arbeiten).

linksdrehend sind. Der rechtsdrehende Ester war also schneller hydrolysiert worden als der linksdrehende[1]). Schliesslich sind die Untersuchungen von E. Fischer und Abderhalden über die Spaltung von Polypeptiden durch Pankreassaft zu erwähnen[2]). Aus einem reichhaltigen Material wird der Schluss gezogen, dass diejenigen Polypeptide, welche ausschliesslich aus den in der Natur vorkommenden optischen Formen der Aminosäuren bestehen, hydrolysiert werden, andere nicht; kommt in einer razemischen Form neben einem aus natürlichen Aminosäuren bestehenden Polypeptid auch ein anderes vor, so wird nur das erstere hydrolysiert. Ausserdem sind aber auch andere Faktoren von Belang. So wird l-Leuzyl-glyzin nicht hydrolysiert, obwohl beide Bestandteile in der Natur vorkommen. Auch die Molekulargrösse scheint von Bedeutung zu sein, indem Mono-, Di- und Triglyzylglyzin keine Änderung erleiden aber Tetraglyzylglyzin gespalten wird.

An dieser Stelle sollen auch Versuche von Dakin und Dudley erwähnt werden, nach welchen Kasein, das durch langdauerndes Behandeln mit schwachem Alkali bei 37° unter Abgeben von Ammoniak „razemisiert“ und dann durch Säure ausgefällt worden war, durch Trypsin, Pepsin oder Erepsin nicht angegriffen wurde. Dasselbe war der Fall mit einem anderen bei der Alkalibehandlung entstandenen Spaltungsprodukt, welcher nicht mit Säure ausgefällt wurde. Beide Substanzen ergaben bei der Spaltung mit Säure fast nur inaktive Aminosäuren[3]).

Schliesslich mögen auch in diesem Zusammenhange einige unter dem Einfluss lebender Zellen stattfindende asymmetrische Spaltungen erwähnt werden, welche wahrscheinlich an Enzymwirkungen liegen, obwohl der Beweis hierfür streng genommen nicht geliefert worden ist. Die asymmetrische Spaltung einer razemischen Form durch Mikrobien wurde zuerst von Pasteur beobachtet, der in einer mit Nährsalzen versehenen Lösung von r-Weinsäure als Am-Salz nach Aussaat von Penicillium glaucum l-Weinsäure erhielt, indem die d-Form von dem Penizillium assimiliert wurde. Hierher gehören u. a. auch die Untersuchungen von F. Ehrlich über das Verhalten der razemischen Aminosäuren bei der Alkoholgärung[4]). Bei der Einwirkung von stickstoffarmer Hefe auf die razemischen Aminosäuren in der Gegenwart einer genügender Menge Zucker ohne andere Nahrungsstoffe sättigt sich die Hefe mit Stickstoff. Dies geschieht auf Kosten derjenigen Komponente der Aminosäure, welche im natürlichen Eiweiss vorkommt; die andere Komponente bleibt zum grössten Teil in der Lösung unverändert zurück. Ausnahmen von dieser Regel bilden r-Asparaginsäure, r-Prolin und r-Tyrosin, welche symmetrisch gespalten werden. Bei der asymmetrischen Spaltung geschieht die Reaktion wahrscheinlich nach der Formel



$$R.CH.NH_2.COOH + H_2O = R.CH_2.OH + NH_3 + CO_2.$$

[1]) Journ. of Physiol. **30**, S. 253 (1903); **32**, S. 199 (1905).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, S. 52 (1905); **51**, S. 264 (1907).
[3]) Journ. biol. Chem. **15**, 271 (1913).
[4]) Bioch. Zeitschr. **1**, 8 (1906); **8**, 438 (1908); **63**, 379 (1914).

Bei der Reaktion entstehen folglich die im Fuselöl vorhandenen primären Alkohole aus den entsprechenden Aminosäuren[1]. Zu ähnlichen Resultaten ist auch PRINGSHEIM gelangt[2].

Es sei ferner auf das verschiedene Verhalten optischer Antipoden im Organismus höherer Tiere hingewiesen. Zunächst fand BRION, dass beim Hunde die l-Weinsäure zum grössten Teile, die d-Form dagegen nur zu etwas mehr als 70 % verbrannt wurde[3]. NEUBERG und WOHLGEMUTH beobachteten, dass von den zwei optischen Antipoden der Arabinose die l-Komponente im Kaninchenkörper stärker angegriffen wird als die d-Komponente[4]. WOHLGEMUTH stellte an Kaninchen Fütterungsversuche mit den razemischen Formen von Tyrosin, Leuzin, Asparaginsäure und Glutaminsäure an[5]. Sämtliche Versuche hatten das gleichsinnige Resultat, dass die Säuren im Organismus zerlegt werden, so zwar, dass die im Körper selber vorkommende Komponente annähernd entsprechend ihrer Assimilationsgrenze verbrannt, während die andere „körperfremde" Komponente zum Teil oder fast völlig durch den Harn wieder unverändert ausgeschieden wurde. Dasselbe fanden ABDERHALDEN und SAMUELY für Leuzin[6], sowie ABDERHALDEN mit KATZENSTEIN[7] und mit SCHITTENHELM[8] für Alanin.

Enzymatische Synthesen und Reversibilität der Enzymreaktionen.

Bei der Besprechung der katalytischen Reaktionen wurde hervorgehoben, dass derselbe Katalysator in gewissen Fällen eine Reaktion in beiden Richtungen beeinflussen kann je nach der Konzentration der reagierenden Stoffe. Da nun offenbar mehrere Analogien zwischen den enzymatischen Reaktionen und gewöhnlichen katalytischen Prozessen bestehen, so kann man die Frage aufwerfen, ob auch die Enzyme einen Prozess in beiden Richtungen beeinflussen oder ob die enzymatischen Reaktionen reversibel geleitet werden können. Da die Enzymreaktionen, welche wir bis hierher abgehandelt haben, ausschliesslich als Spaltungen zu betrachten sind, so gilt die obige Frage in erster Linie, ob die Enzyme auch synthetische Prozesse vermitteln können. Mit dieser Formulierung kann die Frage unbedingt bejahend beantwortet werden.

Das erste Beispiel einer solchen Reaktion wurde von CROFT-HILL erbracht. Derselbe behandelte eine 40 %ige Traubenzuckerlösung mit Maltase bei 30°

[1]) Ber. chem. Ges. **40**, 1027 (1907).
[2]) Bioch. Zeitschr. **3**, 121; **8**, 119, 128 (1907).
[3]) Zeitschr. physiol. Chem. **25**, 283.
[4]) Ber. chem. Ges. **34**, 1745 (1901).
[5]) Ebenda **38**, 2064 (1905).
[6]) Zeitschr. physiol. Chem. **47**, 346 (1906).
[7]) Zeitschr. exp. Pathol. uud Therap. **2**, 560 (1906).
[8]) Zeitschr. physiol. Chem. **51**, 323 (1907).

während einer sehr langen Zeit und schloss aus der dabei stattgehabten Veränderung des Drehungs- und Reduktionsvermögens, dass etwas Maltose aus dem Traubenzucker gebildet worden war[1]. Indessen konnte bald darauf EMMERLING konstatieren, dass es nicht um die Synthese von Maltose, sondern um die von einem isomeren Kohlehydrat, Isomaltose sich handelte, das nicht durch Maltase gespalten wird[2]. Nach F. ARMSTRONG soll Emulsin Isomaltose spalten, aber nicht Maltose, dafür aber aus Traubenzucker Maltose synthetisieren können[3]. Eine ähnliche Reaktion hatten schon vorher E. FISCHER und ARMSTRONG nachgewiesen, indem Kefirlaktase aus Galaktose und Dextrose nicht Laktose, sondern Isolaktose aufbaut[4]. Nach CREMER besitzt Hefepresssaft das Vermögen, aus Traubenzucker oder Fruchtzucker Glykogen zu bilden[5].

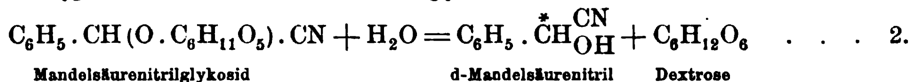
Wie ersichtlich handelt es sich in den angeführten Fällen um unzweifelhafte Synthesen unter dem Einfluss von Enzymen, aber es werden dabei andere Produkte gebildet als diejenigen, welche die angewandten Enzyme zu spalten vermögen. Aus den angeführten Ergebnissen lässt sich also nicht ohne weiteres folgern, dass die Enzyme denselben Prozess in beiden Richtungen zu beeinflussen vermögen.

Mit den kohlehydratspaltenden Enzymen sind diejenigen nahe verwandt, welche Glykoside zu spalten imstande sind. Unter solchen Prozessen ist die Spaltung von Amygdalin am eingehendsten studiert worden. Die Spaltung des Amygdalins bis zur Bildung von Glykose, Benzaldehyd und Zyanwasserstoff geschieht in drei Stadien[6]:



$$C_{20}H_{27}NO_{11} + H_2O = C_6H_5 . CH\,(OC_6H_{11}O_5) . CN + C_6H_{12}O_6 \quad \ldots \quad 1.$$

Amygdalin — Mandelsäurenitrilglykosid — Dextrose



$$C_6H_5 . CH\,(O . C_6H_{11}O_5) . CN + H_2O = C_6H_5 . \overset{*}{C}H{\textstyle{CN \atop OH}} + C_6H_{12}O_6 \quad \ldots \quad 2.$$

Mandelsäurenitrilglykosid — d-Mandelsäurenitril — Dextrose



$$C_6H_5 . \overset{*}{C}H{\textstyle{CN \atop OH}} = C_6H_5 . C{\textstyle{\diagup O \atop \diagdown H}} + HCN \quad \ldots \quad 3.$$

d-Mandelsäurenitril — Benzaldehyd — Zyanwasserstoff

Der ganze Verlauf bis zur Bildung der Endprodukte Zucker, Benzaldehyd und Zyanwasserstoff findet unter dem Einfluss von Emulsin aus Mandeln statt. Der Teilprozess 1 geschieht gesondert unter dem Einfluss von Hefe (FISCHER)[7]. ROSENTHALER unterscheidet in dem Emulsin zwischen drei verschiedenen En-

[1] Journ. chem. Soc. **73**, S. 634 (1898).

[2] Ber. d. d. chem. Gesellsch. **34**, S. 600 und 2207 (1901).

[3] Proc. roy. Soc. (ser. B.) **76**, S. 592 (1905).

[4] Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**, S. 3151, (1902).

[5] Ebenda. **32**, S. 2062, (1899).

[6] Über abweichende Ansichten über die Spaltung sowie über eine andere Terminologie der Enzyme siehe BERTRAND und COMPTON Ann. Inst. Past. **26**, 161 (1912).

[7] Ber. d. chem. Ges. **28**, 1508 (1896).

zymen Amygdalase, Prunase und Oxynitrilase, welche die drei oben angegebenen Teilreaktionen vermitteln[1]). Die Prunase kommt auch in den Blättern von Prunaceen vor.

Von den drei oben angegebenen Teilreaktionen sind 1 und 3 mit Hilfe von Enzymen rückgängig geleitet worden und zwar 1 unter Benutzung von Hefe (EMMERLING)[2]) und 3 mit Emulsin (ROSENTHALER)[3]). Im letzteren Falle verlief die Reaktion asymmetrisch, indem vorzugsweise die d-Form des Mandelsäurenitrils gebildet wurde. Das asymmetrische C-Atom ist in der Reaktionsformel markiert.

ROSENTHALER vertritt die Ansicht, dass diejenigen Bestandteile des Emulsins, welche das Oxynitril (Mandelsäurenitril) zu spalten und zu synthetisieren vermögen, verschieden sind und er bezeichnet dieselben mit den Namen Oxynitrilase bzw. Oxynitrilese. In diesem Falle wird also die spaltende und die synthetische Wirkung durch verschiedene Bestandteile derselben Enzymlösung vermittelt[4]). Mit Rücksicht auf die Ansichten über den Bau und die Wirkungsart der Enzyme ist es von erheblichem Interesse, dass es neuerdings BREDIG und FISKE gelungen ist, mit Hilfe von optisch aktiven Katalysatoren aus Benzaldehyd und Zyanwasserstoff die zwei optischen Antipoden des Mandelsäurenitrils herzustellen. Neben der Racemform wurde unter Benutzung von Chinin als Katalysator das rechtsdrehende und unter Benutzung des (mit Chinin isomeren aber im Drehungsvermögen entgegengesetzten) Chinidins das linksdrehende Nitril gebildet[5]). Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise auch die Enzyme einen asymmetrischen Bau besitzen.

Mit Hilfe von Emulsin ist es ROSENTHALER gelungen, auch aus anderen Aldehyden und Zyanwasserstoff entsprechende Oxynitrile aufzubauen, welche im allgemeinen rechtsdrehende waren[6]).

Abgesehen von der bereits besprochenen Synthese von Amygdalin aus Mandelsäurenitrilglykosid und Dextrose (EMMERLING) scheint VAN'T HOFF der erste gewesen zu sein, der mit Hilfe von Emulsin Glykoside synthetisch hergestellt hat[7]). Mit tertiären Alkoholen und Glykose wurde keine Synthese erzielt, wohl aber mit Glyzerin und Glykose, welche Stoffe in molekularen Konzentrationen etwa 70% Glykosid ergaben. Die Resultate von VAN'T HOFF sind neuerdings von BAYLISS nachgeprüft worden. In dem Systeme Glyzerin, Glykose, Glyzeringlykosid, Wasser wurde von beiden Seiten dasselbe Gleichgewicht erhalten. Das gebildete Glykosid wurde durch Emulsin hydrolysiert. Nach BAYLISS ist

[1]) Bioch. Zeitschr. **50**, 486 (1913); Vergl. auch H. E. und E. F. ARMSTRONG und E. HORTON, Proc roy. Soc., Ser. B. **85**, 359, 363 (1912).

[2]) Ber. d. chem. Ges. **34**, 3810 (1901).

[3]) Bioch. Zeitschr. 14, 238 (1908).

[4]) Ebenda **17**, 257 (1909); **28**, 408 (1910); **50**, 486 (1913).

[5]) Ebenda **46**, 7 (1912).

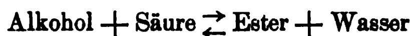
[6]) Ebenda **17**, 257 (1909).

[7]) Ber. preuss. Akad. Wiss. 1909, S. 1065, 1910, S. 963.

der Prozess völlig reversibel und er bezweifelt die Existenz besonderer synthetisch wirkender Enzyme[1]).

Durch Einwirkung von Zucker auf Alkohole in der Gegenwart von HCl war es FISCHER gelungen, zwei Serien von Glykosiden herzustellen, von welchen die eine (α) durch Hefe und die andere (β) durch Emulsin gespalten wurden (S. 171)[2]). BOURQUELOT und seine Mitarbeiter haben mit Zucker in alkoholischer Lösung in der Gegenwart von Emulsin Glykoside erhalten, welche in Wasserlösung von Emulsin hydrolysiert wurden (β-Glykoside). Mit Hilfe eines aus Hefe bereiteten Enzyms konnten sie dagegen die Bildung von Glykosiden erzielen, welche in Wasser aufgelöst von diesem Enzym, aber nicht von Emulsin gespalten wurden (α-Glykoside). In der Gegenwart von viel Alkohol geschieht überwiegend Synthese, mit mehr Wasser Spaltung. Für gewisse Fälle wird nachgewiesen, dass dasselbe Gleichgewicht von beiden Seiten erhalten wird[3]). HÄMÄLAINEN konnte mit Hilfe von Emulsin die Bildung von β-Glykoside aus Glykose und Terpenalkohole erzielen[4]).

Eine unzweifelhafte Synthese ist auch für Fett und andere esterartige Verbindungen der Fettsäuren bekannt. Zunächst wiesen KASTLE und LOEWENHART die Bildung von Äthylbutyrat aus Alkohol und Buttersäure unter dem Einfluss von einem Pankreasenzym nach[5]). In analoger Weise erhielt HANRIOT aus Buttersäure und Glyzerin mit Blutserum Monobutyrin[6]). Ebenso gelang es POTTEVIN mittelst eines Pankreasenzyms Ölsäure und Glyzerin zunächst in Mono- und dann in Triolein umzuwandeln, sowie auch Ölsäureester von einatomigen Alkoholen zu erhalten[7]). Die Synthese geht am besten in Abwesenheit von Wasser, da Wasser die Aufspaltung der gebildeten Ester ermöglicht. WELTER erzielte mit Hilfe des fettspaltenden Enzyms der Rizinussamen eine Synthese von Fettsäuren und Glyzerin. Auch hier trat die synthetische Wirkung ein, erst wenn die Wassermenge wesentlich verringert wurde[8]). Die synthetische Wirkung von Pankreas ist von DIETZ eingehend studiert worden[9]). Das von ihm angewandte Enzym war in Wasser unlöslich, und dessen Wirkung wurde mit i-Amylalkohol und n-Buttersäure oder dem entsprechenden Ester geprüft. Zunächst wurde festgestellt, dass die Reaktion auf der unlöslichen Phase (Enzym) stattfand. Aus der Reaktionsformel



$$\text{Alkohol} + \text{Säure} \rightleftarrows \text{Ester} + \text{Wasser}$$

ergibt sich, wenn die molekularen Konzentrationen von Alkohol, Säure, Ester

[1]) Journ. Physiol. **46**, 236 (1913).
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **26**, 60 (1898).
[3]) Journ. Pharm. Chim. 1912 und 1913; auch in Compt. Rend.
[4]) Bioch. Zeitschr. **52**, 409, 423 (1913).
[5]) Amer. chem. Journ. **24**, 491 (1900).
[6]) Compt. Rend. **132**, 212 (1901).
[7]) Compt. Rend. **136**, 1152; **138**, 378 (1903); Ann. Inst. Past. **20**, 901 (1906).
[8]) Zeitschr. angew. Chem. **24**, 385 (1911).
[9]) Zeitschr. physiol. Chem. **52**, 279 (1907).

und Wasser mit C_A, C_S, C_E und C_W bezeichnet werden, die Reaktionsgeschwindigkeit der Esterbildung für ein homogenes System:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 C_A . C_S - k_2 C_E . C_W \quad \text{(S. 117)},$$

welche Gleichung, da Alkohol und Wasser in Überschuss vorhanden waren und ihre Konzentrationen folglich als konstant betrachtet und in den Konstanten k_1 und k_2 mit einbegriffen werden können, zu folgender Form sich vereinfacht

$$\frac{dx}{dt} = k_1 C_S - k_2 C_E.$$

Beim Gleichgewicht war also

$$k_1 C_S = k_2 C_E \text{ oder } \frac{C_E}{C_S} = \frac{k_1}{k_2} = K. \quad \text{(S. 106.)}$$

Da die ganze vorhandene Säuremenge oder $C_E + C_S$ bekannt war und ausserdem C_S nach eingetretenem Gleichgewicht bestimmt wurde, konnte C_E berechnet werden, und folglich war $\frac{k_1}{k_2}$ oder die Gleichgewichtskonstante K auch bekannt. Es stellte sich heraus, dass das Gleichgewicht dasselbe blieb, gleichgültig ob man von Alkohol + Säure oder von den äquivalenten Mengen Ester + Wasser ausging. Ferner war das Gleichgewicht von der Vorgeschichte sowie von der Menge des Enzyms unabhängig.

Wenn die Reaktion in einem homogenen Systeme stattfände und wie oben angenommen Wasser und Alkohol in Überschuss vorhanden wären, dann würden die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 sowie auch die Gleichgewichtskonstante K von den Konzentrationen der reagierenden Stoffe unabhängig sein. Bei den Versuchen von Dietz zeigte es sich indessen, dass sowohl k_2 wie auch K mit der Konzentration des Esters im sich änderte. Wenn aber der Berechnung nach der obigen Formel nicht C_E, sondern $\sqrt{C_E}$ zugrunde gelegt wurde, konnte eine bessere Übereinstimmung der berechneten K-Werte erlangt werden. Die in der Reaktion teilnehmende Menge des Esters war folglich nicht der Konzentration der in der Lösung vorhandenen Estermenge proportional, sondern der Quadratwurzel aus der der Konzentration. Da nun die Reaktion auf der Enzymphase stattfand, ist der erwähnte Befund nach Dietz so zu erklären, dass die durch das Enzym aufgenommene Estermenge der Quadratwurzel aus der Esterkonzentration in der Lösung proportional war. Es wäre demnach, wenn $C_{Lösung}$ und C_{Enzym} die Konzentration des Esters in der Lösung und auf dem Enzym bedeuten,

$$C_{Enzym} = k \sqrt{C_{Lösung}}$$

oder

$$C^2_{Enzym} = k . C_{Lösung},$$

welche Gleichung die Verteilung bei einem Adsorptionsprozess angibt (S. 76). In diesem Falle wird folglich das Substrat von der Enzymphase adsorbiert. Während also die Geschwindigkeit der Esterspaltung der Quadratwurzel aus der

Esterkonzentration proportional verlief, war die der Esterbildung der Konzentration der Säure sowie der des Enzyms proportional.

Nach dem oben (S. 112) Gesagten muss das Gleichgewicht bei einer umkehrbaren Reaktion von der Natur und Menge des Katalysators unabhängig sein, vorausgesetzt, dass der Katalysator nicht im Gleichgewicht teilnimmt. Diese Unabhängigkeit der Gleichgewichtslage von dem Katalysator war bei DIETZs Versuchen nur insofern vorhanden, als das Gleichgewicht von der Vorgeschichte und Menge des Enzyms unabhängig sich erwies; aber mit Säuren (z. B. Pikrinsäure) als Katalysator wurde ein anderes Gleichgewicht erhalten als mit dem Pankreasenzym und zwar war derselbe mit Säure nach der Esterseite hin verschoben. Dies ist vorderhand nicht zu erklären.

Zu den enzymatischen Estersynthesen ist auch die zuerst von HARDEN und YOUNG beobachtete Bildung von Kohlehydratphosphorsäureester in gärenden Zuckerlösungen zu rechnen (S. 144). Sowohl die im Presssaft vorhandenen wie auch zugesetzte Phosphate werden in solche Form übergeführt, dass dieselben nicht mit Magnesiamixtur fällbar sind. Nach EULER und KULLBERG kommt das hierbei wirksame Enzym in Zuckerlösungen nach kurzem Vergären mit Trockenhefe und Filtrieren vor. Diese Enzymlösung soll die Spaltung des Esters nicht bewirken können [1]).

A. DANILEWSKI soll zuerst beobachtet haben, dass konzentrierte Lösungen peptischer Spaltungsprodukte von Proteinstoffen unter dem Einfluss von Lab eine unlösliche Substanz abscheiden. Das Phänomen ist seitdem von verschiedenen Forschern beobachtet worden, und der Niederschlag ist von SAWJALOW [2]) Plastein, von LAWROW [3]) Koagulose genannt worden. Die Plasteinbildung wird auch mit anderen proteolytischen Enzymen erhalten [4]). Die Plasteine sind von verschiedenen Forschern als synthetisch gebildetes Eiweiss betrachtet worden. Die besten Beweise für eine solche Ansicht sind von HENRIQUES und GJALDBÄK geliefert worden. Dieselben wiesen mit der Formoltitrierungsmethode nach, dass der formoltitrierbare Stickstoff bei der Reaktion abnimmt; ferner fanden sie, dass der mit Gerbsäure fällbare Stickstoff bei der Plasteinbildung vermehrt wird. In einer späteren Arbeit teilen dieselben Autoren mit, dass peptische Spaltungsprodukte des Eiweisses unter dem Einfluss von Pepsin-Salzsäure in konzentrierter Lösung Plasteinbildung zeigen, in verdünnter dagegen weiter gespalten werden, aus welchem Befunde sie folgern, dass der Prozess reversibel verläuft. Sogar Eiweiss, das durch Säure oder Alkali zum Teil aufgespalten ist, soll mit Pepsin-Salzsäure Plasteinbildung zeigen [5]).

Unter den enzymatischen Synthesen soll auch die von ASCOLI und IZAR nachgewiesene Harnsäurebildung in der Leber bei Abwesenheit von Sauerstoff

---

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **74**, 15 (1911).

[2]) Ebenda **54**, 119, (1907).

[3]) Ebenda. 51, 1; **53**, 1 (1907); **56**, 343 (1908); **61**, 520 (1909).

[4]) KURAJEEF, HOFMEISTERS Beiträge, **4**, 476 (1904); NÜRNBERG, Ebenda, **4**, 543 (1904).

[5]) Zeitschr. physiol. Chem. **71**, 485 (1911); **81**, 439 (1912).

Erwähnung finden [1]). Dasselbe geschieht auch im mit CO_2 gesättigten Blute, wenn dasselbe durch die Leber geleitet wird [2]). Als Material für die Harnsäurebildung können Dialursäure + Harnstoff dienen [3]) sowie bei den Vögeln Ammoniumkarbonat + Harnstoff [4]). PRETI behauptet, dass die Synthese durch ein im Serum vorhandenes Enzym bewirkt wird [4]), und IZAR fand ferner, dass ausser dem im Blute vorhandenen thermolabilen Enzyme auch ein in der Leber zu findendes alkohollösliches und thermostabiles sog. Co-Enzym notwendig ist [5]). In der Gegenwart von Sauerstoff findet in der Leber eine Zerstörung von Harnsäure statt [6]).

Hemmung der Enzymwirkung.

Es wird wohl von den meisten Forschern angenommen, dass die spaltenden Enzyme vor ihrer Wirkung mit dem Substrat sich verbinden, und wir haben bereits verschiedene Gründe für eine solche Ansicht angeführt. Wenn diese Ansicht richtig ist, muss jede Substanz, welche die Verbindung zwischen Enzym und Substrat verhindert, auf die Enzymwirkung hemmend einwirken. Aus diesem Grunde ergeben solche Stoffe, welche die Enzyme adsorbieren, eine Hemmung. Bei der Adsorption entsteht eine Verbindung zwischen dem Adsorbens und dem Enzym, und da dieser Prozess als nicht reversibel oder nur schwer reversibel sich erwiesen hat, so wird das Enzym dadurch verhindert mit dem Substrat sich zu verbinden. Die Versuche von HEDIN über die Adsorption von Trypsin und von Lab durch Kohle sind bereits an gehöriger Stelle erwähnt worden (S. 131 ff). Es erübrigt hier den Zusammenhang zwischen der Adsorption und der Hemmung etwas ausführlicher zu besprechen. Die Trypsinversuche wurden mit Kasein als Substrat und die Labversuche mit Milch als Substrat ausgeführt. Zunächst ist der Grad der Hemmung von der Reihenfolge abhängig, in welchem Enzym, Adsorbens und Substrat vermischt werden. Werden Enzym und Adsorbens zunächst vermischt und das Substrat darauf zugegeben, so wird die Hemmung ausgiebiger als bei anderer Reihenfolge des Mischens. Dies liegt daran, dass der Adsorptionsprozess entweder nicht oder nur sehr schwer reversibel ist. Da die Adsorption mit der Zeit, während welcher und mit der Temperatur, bei welcher die Mischung von Enzym und Adsorbens vor der Zugabe des Substrates gehalten wird, zunimmt, so folgt dasselbe auch in bezug auf die Hemmung. Für den Fall, dass Adsorbens und Enzym zunächst vermischt werden, können die Versuche über die Hemmung in zweierlei Weise ausgeführt werden: entweder wird die Kohle zusammen mit dem adsorbierten Enzym vor dem Zusatz

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **58**, 529 (1909).
[2]) Ebenda **62**, 229 (1909).
[3]) Ebenda **62**, 347.
[4]) Ebenda **62**, 354 (1909).
[5]) Ebenda **73**, 317 (1911).
[6]) Ebenda **58**, 529 (1909).

des Substrates entfernt oder dieselbe bleibt auch während der Wirkung des Enzymes zugegen. Im ersteren Falle wird mindestens bei der Anwendung gewisser Substrate eine kräftigere Hemmung erhalten als im letzteren. Dies liegt daran, dass im letzteren Falle das Substrat einen Teil des adsorbierten Enzymes aktiviert und zwar in der Weise, dass das Substrat selbst durch das Adsorbens aufgenommen wird. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass bereits mit dem Substrat gesättigte Kohle ohne Einfluss ist auf den enzymatischen Prozess. Auch andere Substanzen, welche durch Kohle adsorbiert werden, können deren Hemmungswirkung verhindern oder bereits adsorbiertes Enzym wieder zum geringen Teil in Freiheit setzen (Jahnson-Blohm). Aus diesem Grunde muss das bei solchen Versuchen verwendete Trypsin so frei wie irgend möglich von Eiweiss sein und ferner darf die hemmende Substanz nicht in solcher Menge vorhanden sein, dass die Hemmung vollkommen wird. Der Einfluss von Zeit und Temperatur auf die Adsorption von Kalbslab durch Kohle geht aus folgendem Versuch hervor. Die Gerinnungszeiten sind den freigebliebenen Labmengen umgekehrt proportional (Enzym-Zeit-Gesetz S. 165).

	Kohle + Lablösung gehalten bei 16°	37°
Nach 5 Min. waren die Gerinnungszeiten	9 Min.	$11^1/_2$ Min.
„ 10 „ „ „ „	$9^1/_2$ „	15 „
„ 15 „ „ „ „	10 „	15 „
„ 20 „ „ „ „	$10^1/_2$ „	15 „
„ 25 „ „ „ „	$10^1/_2$ „	15 „
„ 30 „ „ „ „	$10^1/_2$ „	15 „

Die Gerinnungszeiten wurden alle bei 37° bestimmt. Ohne die Gegenwart von Kohle gerann die Milch in $8^1/_2$ Min.

Dass Kohle, welche mit säurebehandeltem Serum (das sein Hemmungsvermögen verloren hat, S. 183) gesättigt ist, nicht mehr die Labwirkung hemmt, ist aus folgendem Versuch zu ersehen:

	Gerinnungszeiten
Lab ohne Kohle	22 Min.
„ mit Kohle, gesättigt mit Serum	$23^1/_2$ „
„ „ „ nicht behandelt mit Serum	106 „

Aus einer Kohle-Labmischung, welche überhaupt keine Gerinnung von Milch ergab, konnte Jahnson-Blohm mit Hilfe von Saponin Lab frei setzen, und zwar wurde nach Behandlung mit Saponin bei 37° eine Gerinnungszeit von 13 Minuten erhalten und nach Behandlung bei 15° eine Gerinnungszeit von $29^1/_2$ Minuten. Bei 37° wurde folglich mehr Lab frei als bei 15°. In anderen Fällen sind analoge Resultate erhalten worden; dieselben entsprechen vollkommen der Beobachtung, dass bei hoher Temperatur mehr Enzym adsorbiert wird als bei niedriger; nur wird in diesem Falle kein Enzym adsorbiert, sondern Saponin oder andere Substanzen, infolgedessen bereits adsorbiertes En-

zym frei wird. Schliesslich sei in bezug auf die Hemmung der Enzymwirkung durch Adsorption des Enzyms an feste Pulver bemerkt, dass dieselbe unabhängig ist von der Menge Wasser, welche während der Adsorption zugegen ist, wenn nur die Mischung Adsorbens-Enzym vor der Zugabe des Substrates so lange aufbewahrt wird, dass das Maximum von Adsorption erreicht worden ist.

Ausser durch feste Pulver verschiedener Art werden die Enzyme auch durch gewisse organische Substanzen, welche wahrscheinlich in kolloider Lösung sich befinden, in ihrer Wirkung mehr oder weniger gehemmt. In dieser Weise wird die Wirkung mehrerer Enzyme durch normales Serum beeinflusst. So weit die experimentelle Erfahrung reicht, geschieht die Hemmung unter dem Einfluss des normalen Serums in der gleichen Weise wie durch feste Pulver. Nur ist die experimentelle Prüfung der Hemmung durch Serum aus dem Grunde erschwert, weil in diesem Falle die hemmende Substanz nicht aus der Lösung unter Zurücklassung des freien Enzyms sich entfernen lässt. Das Reihenfolgephänomen sowie der Einfluss von Zeit und Temperatur ist in den beiden Fällen von Hemmung gleich. Die Bedeutung der Zeit und Temperatur geht aus folgendem Versuch von Hedin hervor, der mit Trypsin und Serumalbumin als hemmender Stoff ausgeführt wurde. Die Mischung von Trypsin + Serumalbumin wurde einerseits bei 20°, anderseits bei 37° verschiedene Zeiten vor dem Zugeben des Substrats gehalten, worauf die wirksame Enzymmenge nach Digestion von Kasein bei 37°, Fällung mit Gerbsäure und Bestimmung des nicht fällbaren Stickstoffs ermittelt wurde [1]).

Ohne Serumalbumin entsprach die nicht fällbare Stickstoffmenge 15,65 ccm 0,1 ccm Normal-Säure.

	20°	37°
Nach 15 Min. entsprach die N-Menge	9,05 ccm	6,04 ccm
„ 30 „ „ „ „	8,75 „	5,75 „
„ 1 Std. „ „ „	8,40 „	5,15 „
„ $1^1/_2$ „ „ „ „	8,10 „	4,8 „
„ 2 „ „ „ „	8,05 „	4,8 „
„ $2^1/_2$ „ „ „ „	8.— „	4,6 „
„ 3 „ „ „ „	8.— „	4,65 „

Trotz der Bedeutung von Zeit und Temperatur ist die Menge Wasser, welche während der Einwirkung des hemmenden Stoffes auf das Enzym zugegen ist, ohne Einfluss auf die Hemmung, wenn nur die Mischung so lange aufbewahrt wird, dass die maximale Hemmung erreicht ist. Dies wurde von Hedin sowohl für die Hemmung des Trypsins durch Serumalbumin wie für die Hemmung des Labs durch Serum gefunden [2]). Besonders dieser Befund deutet darauf hin, dass die Reaktion, welche die Hemmung mit sich bringt, in einer Phase stattfindet, welche nicht in dem Wasser aufgelöst ist. Diese Phase ist wahrscheinlich eine Verbindung zwischen der hemmenden Substanz und dem

[1]) Journ. Physiol. **32**, 392 (1905).

[2]) Bioch. Journ. **1**, 474 (1906); Zeitschr. physiol. Chem. **60**, 364 (1909).

Enzym, in der gleichen Weise wie bei der Hemmung durch Kohle, diese mit dem Enzym eine ungelöste Phase bildet. In der gleichen Weise wie die Kohle kann das Serumalbumin als hemmende Substanz des Trypsins derart mit Trypsin gesättigt werden, dass von einer neuen zugegebenen Menge nichts mehr aufgenommen wird oder dass keine weitere Hemmung stattfindet. Ausserdem ist aber die Verbindung zwischen hemmender Substanz und Enzym auch von anderen anwesenden Stoffen abhängig. Das oben besprochene Reihenfolgephänomen zeigt, dass das Substrat mindestens in gewissen Fällen die Hemmung beeinträchtigen kann. Möglicherweise ist das Substrat in solchen Fällen imstande, etwas Enzym aus der Verbindung mit der hemmenden Substanz frei zu setzen. In der Weise wäre es vielleicht zu erklären, dass es unmöglich ist, auch mit einem Überschuss von Serumalbumin die Trypsindigestion des Kaseins völlig zu verhindern [1]). JAHNSON-BLOHM fand, dass Saponin die Hemmung von Kalbslab durch Normalserum zu beeinträchtigen vermag und sogar bereits durch das Serum neutralisiertes Enzym wieder frei zu setzen imstande ist [2]). Dass säurebehandeltes Eierklar der Hemmung der Labwirkung durch Serum entgegenwirkt, fand auch JAHNSON-BLOHM, nachdem HEDIN bereits analoge Versuche über die Hemmung der Labwirkung durch Kohle ausgeführt hatte [3]).

Aus dem Gesagten erleuchtet, dass manche Analogien existieren zwischen einerseits der Enzymhemmung durch Kohle und anderseits der durch verschiedene organische, wahrscheinlich kolloide Substanzen erzeugten Hemmung. Wahrscheinlich kommt die Hemmung in beiden Fällen durch ähnliche Reaktionen zustande. Da es im ersten Falle unzweifelhaft um die Aufnahme gelöster Substanzen durch feste Pulver sich handelt, könnte man geneigt sein, den Verlauf als einen Adsorptionsprozess zu betrachten. Wenn man dies tut, so muss man aber sich erinnern, dass es sich in diesem Falle um die Adsorption von kolloid gelösten Substanzen handelt und dass diese Art von Adsorption in wichtigen Beziehungen von der Adsorption von Kristalloiden sich unterscheidet. Einmal ist nämlich die Adsorption von Enzymen ein mehr oder weniger irreversibler Prozess und zweitens nimmt derselbe mit der Temperatur zu (S. 132, 179 ff).

Die in den besprochenen Beziehungen untersuchten Hemmungserscheinungen sind die Hemmung der Trypsinwirkung durch Serumalbumin (HEDIN) [4]), die der Labwirkung durch Serum und durch Eierklar (HEDIN) [5]) sowie die des Invertins durch Serum (ERIKSSON) [6]).

Dass normales Serum die Trypsinwirkung hemmt, ist seit lange bekannt. Über diejenige Fraktion des Serums, welche als Träger der Trypsinhemmung anzusehen ist, gehen die Ansichten auseinander. GLAESSNER fand die Hemmung

[1]) HEDIN, Bioch. Journ. **1**, 474 (1906).
[2]) Zeitschr. physiol. Chem. **82**, 178 (1912).
[3]) Ebenda, **63**, 143 (1909).
[4]) Journ. Physiol. **32**, 390 (1905); Bioch. Journ. **1**, 474 (1906).
[5]) Zeitschr. physiol. Chem. **60**, 85, 364; **63**, 143 (1909).
[6]) Ebenda **72**, 313 (1911).

für Pferdeblut im Euglobulin [1]) während LANDSTEINER dieselbe in der Albuminfraktion fand [2]). HEDIN beobachtete im Euglobulin des Rindsserums ein proteolytisches Enzym, das wie Trypsin durch die Albuminfraktion in seiner Wirksamkeit gehemmt wurde [3]). Von der chemischen Art der hemmenden Substanzen weiss man ebensowenig wie von der der Enzyme. Einerseits könnte man sich vorstellen, dass das Hemmungsvermögen an der physikalischen Beschaffenheit gewisser nativen Eiweisskörper läge; anderseits liesse sich wohl auch denken, dass die hemmende Substanz von den Eiweisskörpern unabhängig wäre und nur gewissen Fraktionen derselben anhaftete. Beim genügenden Erhitzen geht in den meisten Fällen das Hemmungsvermögen verloren. Dasselbe geschieht auch in gewissen Fällen durch weniger eingreifende Behandlung. Das native Serumalbumin verliert durch Behandlung mit 0,2% Essigsäure bei 37° binnen einiger Stunden das Hemmungsvermögen (vgl. doch S. 184 ff.), wie aus folgendem Versuch von HEDIN zu ersehen ist:

	Tryptische Wirkung.
Trypsin ohne Serumalbumin	35,95
„ mit nativem Serumalbumin	1,98
„ mit Serumalbumin, behandelt 8 St. bei 37° mit 0,2% Essigsäure und neutralisiert	35,45.

Wird aber die Behandlung mit Essigsäure vorgenommen, nachdem das Serumalbumin auf Trypsin eingewirkt und wahrscheinlich mit dem Trypsin in irgend welcher Weise sich verbunden hat, so geht das Hemmungsvermögen nicht verloren. Das Trypsin gewinnt nämlich bei dieser Behandlung sein Wirkungsvermögen nicht wieder [4]).

In ähnlicher Weise verhält sich diejenige Substanz des normalen Serums, welche in neutraler Lösung die Labwirkung hemmt. Wird nämlich das neutralisierte und verdünnte Serum mit 0,2% HCl eine genügende Zeit behandelt, so verliert das Serum sein Hemmungsvermögen, und dies geschieht auch, nachdem die hemmende Substanz mit Lab sich verbunden hat. Infolgedessen gewinnt Lab, das bereits mit Serum inaktiv geworden ist, durch Behandlung mit HCl sein gerinnungserregendes Vermögen zum grössten Teil wieder. Die besprochenen Verhältnisse sind aus folgenden zwei Versuchen zu ersehen.

I.	Gerinnungszeiten.
Lab ohne Serum	9 Min.
„ mit Serum, behandelt mit HCl und neutralisiert	10 Min.
„ mit Serum, nicht behandelt mit HCl	135 Min.

II.	
Lab ohne Serum	13 Min.
Lab-Serum-Gemisch, nicht behandelt mit HCl	mehr als 6 Std.
Lab-Serum-Gemisch, behandelt mit HCl und neutralisiert	21½ Min.

1) HOFMEISTERS Beiträge **4**, 79 (1904).
2) Centralbl. Bakt. **27**, 357 (1900).
3) Journ. Physiol. **30**, 195 (1903); **32**, 390 (1905); Bioch. Journ. **1**, 474 (1906).
4) Bioch. Journ. **1**, 479 (1906).

Natives und neutralisiertes Eierklar hemmt auch die Wirkung des Kalbslabs und dieses Hemmungsvermögen verschwindet ebenfalls beim Behandeln mit Säure. Bereits durch Eierklar neutralisiertes Lab gewinnt bei Säurebehandlung das gerinnungserregende Vermögen vollkommen wieder (HEDIN)[1]).

Die eben angeführten Fälle, wo bereits neutralisiertes oder an der hemmenden Substanz gebundenes Enzym wieder wirksam und frei gemacht werden kann, beweisen, dass es in diesen Fällen von Enzymhemmung nicht um eine etwaige Zerstörung von Enzym sich handeln kann. Die Tatsache, dass durch Serumalbumin neutralisiertes Trypsin nicht wieder in wirksame Form erhalten wurde, beweist offenbar nicht, dass das Enzym zerlegt worden ist, sondern kann in der Weise erklärt werden, dass die Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz eine grössere Festigkeit besitzt als die zwischen Lab und hemmenden Stoffen. Anderweitige Beispiele verschieden fester Bindung sind auch bekannt. So fand JAHNSON-BLOHM, dass Saponin das Kalbslab aus der Verbindung mit Normalserum verdrängen kann, aber nicht aus der mit Immunserum von Kaninchen[2]), während nach Beobachtungen von HEDIN Salzsäurebehandlung in beiden Fällen Lab frei macht, obwohl vielleicht mit verschiedener Leichtigkeit[3]).

Aus angeführten Gründen handelt es sich in den bereits behandelten Fällen von Hemmung der Enzymwirkung um eine Verfestigung des Enzyms am Hemmungskörper. Es sind aber verschiedene Fälle von Hemmung bekannt, wo eine solche Verfestigung nicht stattfindet. Solche Fälle sind z. B. die, wo ein Enzym zur selben Zeit auf zwei verschiedene Substrate einwirkt. In solchen Fällen wird die Spaltung des einen Substrates durch die Gegenwart des anderen gehemmt und zwar aus dem Grunde, weil letzteres einen Teil des vorhandenen Enzyms für sich in Anspruch nimmt. Dass dem so ist, wird besonders für solche Fälle leicht nachweisbar, wo das eine Substrat leichter zerlegbar ist als das andere. HEDIN hat einige Fälle solcher Hemmung — welche er als Enzymablenkung bezeichnet — studiert[4]). Nach dem oben S. 183 Gesagten verliert das native Serumalbumin bei Behandlung mit Essigsäure das Vermögen, die Verdauung des Kaseins zu hemmen. Dies gilt aber nur für den Fall, dass nur geringe Mengen säurebehandeltes Serumalbumin zugesetzt werden. Werden grössere Mengen zugesetzt, so besteht auch jetzt eine Hemmung, und zugleich wird eine geringe Verdaulichkeit des Serumalbumins nachweisbar, was vor der Säurebehandlung nicht der Fall war. Die nach der Säurebehandlung bestehende Hemmung zeigt nicht mehr das Reihenfolgephänomen und ist folglich nicht mit irgend welcher Verfestignng des Enzyms am Serumalbumin verbunden. Die in folgende Tabelle eingetragenen Ziffern sind die ccm Säure, welche zum Neutralisieren der aus gleichen Volumina des Gerbsäurefiltrates nach Kjeldahl erhaltenen Ammoniakmenge erforderlich waren. Aus 1 und 2

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **60**, 85, 364 (1909).

[2]) Ebenda **82**, 178 (1912).

[3]) Ebenda **77**, 229 (1912).

[4]) Zeitschr. physiol. Chem. **52**, 412 (1907).

ist die verschiedene Verdaulichkeit der angewandten Lösungen von Kasein und Serumalbumin zu ersehen. Aus 3 und 4 verglichen mit 1 findet man die durch das Serumalbumin erzeugte Hemmung, welche nach 3 und 4 das Reihenfolgephänomen nicht zeigt.

							Tryptischer Effekt.
1.	5 ccm	Trypsin	+	25 ccm Kasein	+	25 ccm H_2O	17,1
2.	5	„	+	25 ccm Serumalb.	+	25 H_2O	0,5
3.	5	„	+	25 Serumalb.	+	25 Kasein	4,3
4.	5	„	+	25 Kasein	+	25 Serumalb.	4,35

Bei der Säurebehandlung verliert folglich das native Serumalbumin das Vermögen, das Trypsin an sich zu verfestigen. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Hemmung, welche ohne Verfestigung des Enzyms am Hemmungskörper zustande kommt, viel schwächer sein muss als die mit Verfestigung. Als Beleg mag folgender Versuch von HEDIN angeführt werden, wo die gleichen Kasein- und Trypsinmengen einerseits mit 0,5 ccm mit Essigsäure nicht behandeltem, nativem Serumalbumin versetzt wurden, anderseits mit derselben Menge desselben Serumalbumins nach Behandlung mit Essigsäure und Wegdialysieren der Säure. Im ersteren Falle geschah die Hemmung unter Verfestigung des Enzyms (2 und 3), im letzteren ohne Verfestigung (siehe obigen Versuch).

							Tryptischer Effekt.
1.	15	Trypsin	+	50 Kasein	+	0,5 H_2O	34,5
2.	15	„	+	0,5 nat. Serumalb.	+	50 Kasein	15,1
3.	15	„	+	50 Kasein	+	0,5 nat. Serumalb.	23,3
4.	15	„	+	0,5 säurebeh. Serumalb.	+	50 Kasein	34,2.

Im letzteren Falle war sogar die Hemmung mit der geringen Menge Serumalbumin nicht deutlich nachweisbar (vgl. 1 und 4).

In der gleichen Weise wie das säurebehandelte Serumalbumin wirkt auch Eierklar auf die tryptische Verdauung des Kaseins ein. Das Eierklar ist nämlich sowohl in nativer wie in erhitzter Form im Vergleich mit Kasein nur sehr schwer durch Trypsin angreifbar. In beiden Formen hemmt es auch die Kaseinverdauung und zwar ohne dass das Reihenfolgephänomen hervortritt. Dasselbe ist nach HEDIN auch der Fall mit gewissen Spaltungsprodukten des Eiweisses, welche durch Trypsin weiter gespalten werden können[1]). Schliesslich sei noch bemerkt, dass Versuche von HENRI und LARGUIER DE BARCELS, nach welchen der Umsatz der tryptischen Verdauung einer Mischung von Kasein und Gelatine geringer ist als die Summe des Umsatzes des Kaseins und des Gelatines für sich mit derselben Enzymmenge, auf Enzymablenkung beruhen muss, und das Ergebnis der Versuche wird auch von den Forschern als Beweis für die Bildung einer Verbindung Enzym-Substrat aufgefasst[2]).

Dass die Produkte der enzymatischen Tätigkeit die Enzym-

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. 52, 421 (1907).
[2]) Compt. rend. soc. biol. 55, 866 (1903).

wirkung hemmend beeinflussen, ist schon längst bekannt. Die Einwirkung derjenigen Spaltungsprodukte, welche weiter gespalten werden (z. B. Albumosen bei der Wirkung der proteolytischen Enzyme), kann, wie eben hervorgehoben wurde, als ein Ablenkungsphänomen gedeutet werden. Schwieriger zu erklären ist die Hemmungswirkung, welche durch gewisse Endprodukte der enzymatischen Spaltung ausgeübt wird.

Dass die Inversion von Rohrzucker durch Invertzucker gehemmt wird, wird von mehreren Seiten behauptet (HENRI[1]), A. J. BROWN[2]), BARENDRECHT[3]), ARMSTRONG[4]), und zwar gibt BARENDRECHT an, dass sowohl Dextrose wie Lävulose hemmend wirken und dann auch Galaktose, welche stärker hemmen soll wie die direkten Spaltungsprodukte des Rohrzuckers. H. E. und E. F. ARMSTRONG[5]) fanden, dass Invertin, Maltase und Laktase eben durch diejenigen Zuckerarten in ihrer Wirksamkeit gehemmt werden, welche dabei entstehen. Die Anhäufung von amylolytischen Spaltungsprodukten wirkt nach SH. LEA hemmend auf die Wirkung des Speichels[6]).

Neuerdings ist die hemmende Wirkung von Aminosäuren auf die Zersetzung von Glyzyl-l-Tyrosin durch Hefepresssaft von ABDERHALDEN und GIGON studiert worden[7]). Dabei ergab sich, dass die Spaltung des Peptids durch diejenigen optisch aktiven Aminosäuren, welche in dem Eiweiss vorkommen, gehemmt wird. Dieser Befund ist bemerkenswert in Anbetracht der Beobachtung von FISCHER und ABDERHALDEN, dass nur diejenigen Polypeptide durch Pankreassaft gespalten werden, welche aus natürlichen optisch aktiven Aminosäuren bestehen (S. 172).

Schliesslich ist zu erwähnen, dass TAMMANN beim Studium der Spaltung von Amygdalin durch Emulsin den hemmenden Einfluss der drei Endprodukte Benzaldehyd, Zyanwasserstoff und Traubenzucker auf den Prozess konstatieren konnte[8]). Besonders in diesem Falle und mit Rücksicht auf die Tatsache, dass das Emulsin synthetisch wirkende Enzyme zu enthalten scheint (S. 175), ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Hemmung auf synthetischen Prozessen beruhen könnte, welche offenbar nach Zugeben von solchen Produkten, welche das Material für die Synthese abgeben, in grösserem Umfang als sonst stattfinden würden. Dieselbe Erklärung könnte vielleicht für die Wirkung der Endprodukte überhaupt herangezogen werden. Auch könnte man an einer Art spezifischen Affinität des Enzyms zu den Endprodukten denken, welche die Bildung einer Verbindung Enzym-Endprodukte mit sich bringen würde.

---

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **39**, 194, (1901).
[2]) Journ. chem. Soc. **81**, 382, (1902).
[3]) Zeitschr. physik. Chem. **49**, 456, (1904).
[4]) Proc. roy. Soc. (ser. B.) **73**, 516, (1904).
[5]) Ebenda **79**, 360, (1907).
[6]) Journ. of Physiol. 1911.
[7]) Zeitschr. physiol. Chem. **53**, 251, (1907).
[8]) Ebenda **16**, 271 (1891).

Indessen gibt es auch Fälle von Hemmung, wo keine dieser Erklärungsweisen zu Hilfe gezogen werden können. Hierher gehören gewisse Hemmungserscheinungen, welche durch andere Stoffe als die Produkte erzeugt werden. Unter solchen Stoffen sind besonders verschiedene Salze zu nennen. Aus den überaus zahlreichen Untersuchungen über die Einwirkung von Salzen auf enzymatische Prozesse sind keine übersichtlichen Schlüsse zu ziehen. Je nach der verschiedenen Natur und der Konzentration des Salzes kann die Einwirkung ungleich ausfallen. Unter den Versuchen, den Einfluss von Salzen sowie von ähnlich wirkenden Stoffen zu erklären, seien die von MICHAELIS und Mitarbeitern erwähnt. Die Wirkung wird auf folgende Ursachen zurückgeführt:

1. Entweder nimmt der hemmende Stoff infolge chemischer Affinität zum Enzym einen Teil des Enzyms in Beschlag. Beispiele dieser Hemmung sind bei der Maltasewirkung Glukose und $LiCl$ und bei der Invertinwirkung Fruktose.

2. Oder wird die Geschwindigkeit verkleinert, mit welcher die Verbindung Enzym-Substrat unter Spaltung des Substrates gesprengt wird. In dieser Weise soll bei der Maltasewirkung $NaCl$, $NaNO_3$ und Glyzerin, bei der Invertinwirkung Glyzerin und α-Methylglykosid hemmen [1].

VAN SLYKE und G. ZACHARIAS gehen von der S. 161 angeführten Formel für die Ureasewirkung aus und deuten die hemmende Wirkung von gewissen Neutralsalzen und von Glukose als eine Verlangsamung der Bildung der Enzym-Substratverbindung, was durch ein Absinken von b in der angeführten Formel sich kund gibt. Dagegen hemmen sowohl Salze wie Nichtleiter in stärkeren Konzentrationen die Enzymwirkung dadurch, dass die Sprengung der Verbindung Substrat-Enzym unter Spaltung des Substrats langsamer vor sich geht. In diesem Falle sinkt nämlich d in der zitierten Formel [2].

Schliesslich muss in bezug auf die Versuche über Enzymhemmung hervorgehoben werden, dass dieselben nur dann als beweisend angesehen werden können, wenn eine Zerlegung von Enzym ausgeschlossen werden kann. Analytisch ist nämlich in den meisten Fällen nicht möglich zu entscheiden, ob eine etwaige Verminderung der Enzymwirkung an Zerstörung von Enzym oder an Hemmung ohne Zerstörung liegt. Besonders in solchen Fällen, wo die enzymatische Reaktion bei alkalischer oder saurer Reaktion vor sich geht, ist die Gefahr der Enzymzerlegung eine naheliegende. Am geringsten dürfte wohl im allgemeinen diese Gefahr bei neutraler Reaktion sein.

Spezifische Hemmung. Unter den oben erwähnten hemmenden Substanzen haben die im lebenden Organismus und besonders die im Plasma oder Serum vorhandenen ein besonderes Interesse erregt, da dieselben möglicherweise für die Lebensprozesse von Bedeutung sein könnten. Indessen scheint es sehr zweifelhaft, ob eine solche Bedeutung wirklich existiert. Wären nämlich die in normalem Blute gefundenen hemmenden Substanzen von irgend welcher

[1] Bioch. Zeitschr. **60**, 62, 79 (1914).

[2] Journ. biol. Chem. **19**, 181 (1914).

Bedeutung für die Lebensprozesse, so wäre zu erwarten, dass dieselben speziell auf die Hemmung der bei derselben Tierart vorkommenden Enzyme eingerichtet sein sollten. Dem scheint aber nicht so zu sein. Wohl hat GLAESSNER das Hemmungsvermögen des normalen Serums dem Trypsin gegenüber für artspezifisch erklärt[1]), aber diese Erfahrung haben spätere Forscher nicht bestätigen können[2]). In bezug auf das zuerst nachgewiesene Hemmungsvermögen von Normalserum, nämlich das von Pferdeserum dem Lab gegenüber findet man sogar, dass Pferdelab kaum gehemmt wird, während die Einwirkung auf das Kalbslab sehr ausgesprochen ist; das Kalbsserum hemmt verschiedene Labenzyme etwa gleich stark (HEDIN)[3]).

Indessen sind auch Fälle observiert worden, wo die Hemmung nur oder vorzugsweise das arteigene Enzym betrifft und in diesem Sinne spezifisch wirkt. Hierher gehören gewisse von HEDIN aus der Magenschleimhaut hergestellte Hemmungskörper des Labenzyms[4]) (S. 142). In neutralen Infusionen der Magenschleimhäute von Kalb, Meerschweinchen, Hecht und Schwein wurde unter Innehaltung gewisser Volumenverhältnisse durch Behandlung mit Ammoniak das freie Lab zerlegt und nach Neutralisieren eine hemmende Substanz zum Vorschein gebracht. Die erhaltene Lösung hemmt nämlich die Wirkung zugesetzten Labs. Dabei ist das Reihenfolgephänomen vorhanden und es tritt folglich eine Verfestigung zwischen Enzym und Hemmungskörper ein. Ausserdem ist in den erwähnten Fällen die Hemmung artspezifisch. Nur hemmt die aus dem Kalbsmagen erhaltene Lösung ausser der Wirkung des Kalbslabs auch obwohl in geringerem Grade die des Schafslabs. Dies liegt wahrscheinlich an der Verwandtschaft der beiden Tiergruppen. Als Beleg mag eine Versuchsserie angeführt werden, welche mit hemmender Substanz aus Kalbsmagen und verschiedenen Labenzymen ausgeführt wurde.

	Gerinnungszeiten ohne Hemmungskörper	Gerinnungszeiten mit Hemmungskörper
Lab vom Kalb	16 Min.	79 Min.
„ „ Schaf	15 „	25 „
„ „ Schwein	16 „	11 „
„ „ Kaninchen	16 „	15 „
„ „ Meerschweinchen	15 „	16 „
„ „ Pferd	13 „	12 „
„ „ Hecht	14 „	13 „

Bei Behandlung mit 0,1—0,2 % HCl verschwindet das Hemmungsvermögen, und die Lösung wirkt nach Neutralisieren labungserregend. Ferner fand HEDIN, dass bei der Immunisierung von Kaninchen mit einer neutralen In-

[1]) HOFMEISTERS Beiträge **4**, 79 (1904).

[2]) v. EISLER, Ber. Wien. Akad. Wiss. **114**, 119 (1905); K. MEYER, Bioch. Zeitschr. **23** 68 (1909).

[3]) Zeitschr. physiol. Chem. **77**, 229 (1912).

[4]) Ebenda **72**, 187; **74**, 242 (1911).

fusion des Kalbsmagens oder auch mit dem durch Behandlung der Infusion mit Salzsäure erhaltenen Lab eine Substanz im Serum auftritt, welche die Wirkung des Kalbslabs sowie auch die des Schafslabs hemmt, aber auf keines der übrigen untersuchten Labenzyme einwirkt, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist[1]).

	Gerinnungszeiten ohne Immunserum	Gerinnungszeiten mit Immunserum
Lab vom Kalb	11 Min.	>60 Min.
„ „ Schaf	9 „	18 „
„ „ Schwein	9 „	9 „
„ „ Pferd	9 „	9 „

Auch hier ist folglich die Hemmung artspezifisch; ausserdem ist das Reihenfolgephänomen vorhanden. Bei Behandlung des Serums mit schwacher Salzsäure geht das Hemmungsvermögen verloren.

Das Reihenfolgephänomen ist wahrscheinlich vorhanden bei den meisten durch Immunisierung erhaltenen Hemmungskörpern. Die Immunisierung geschieht dadurch, dass das Enzym wiederholt eingespritzt wird in derselben Weise wie Antisera gegen bakterielle Toxine erzeugt werden (S. 193). Die Hemmungskörper sind im Serum des behandelten Tieres enthalten und werden Antienzyme genannt. Die Wirkung des zuerst in dieser Weise erhaltenen Antienzymes, des Antiemulsins, ist möglicherweise in anderer Weise zu deuten. MORGENROTH erzeugte zum ersten Male durch Immunisierung von Ziegen ein Antilab; ein pflanzliches Lab (Cynarase) und tierisches Lab ergaben Immunsera, welche spezifisch nur die Wirkung des bei der Immunisierung angewandten Labs hemmten[2]). MORO erhielt mit Kalbslab ein Serum, das wohl Kalbslab, aber kaum Menschenlab hemmte[3]). v. EISLER stellte durch Immunisierung von Gänsen mit Lab, Pepsin und Trypsin von verschiedenen Tierspezies Sera her, welche vorzugsweise die Wirkung des angewandten Enzyms hemmten[4]). Gegen Fibrinferment erzeugten BORDET und GENGOU ein Antiserum, indem sie Meerschweinchen mit Kaninchenblutserum immunisierten. Das erhaltene Serum hemmte in hohem Grade die Gerinnung von Kaninchenblut, während anderes Blut nur ganz schwach oder gar nicht beeinflusst wurde[5]). BERTARELLI konstatierte die Bildung von Antilipasen nach Immunisierung mit pflanzlichen Lipasen, während die Immunisierung gegen animale Lipasen nicht gelang[6]). Auch gegen die proteolytischen Enzyme in Bakterienkulturen des Bacillus prodigiosus und des Bacillus pyocyaneus gelang es MEYER, durch Immunisierung von Kaninchen spezifisch wirkende Antienzyme zu erzeugen[7]), nachdem bereits

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **77**, 229 (1912).
[2]) Zentralbl. Bakt. Parasitenk. **26**, 349 (1899); **27**, 357 (1900).
[3]) Ebenda **37**, 485 (1904).
[4]) Ber. Wien. Akad. Wiss. **104**, Abt. 3, 119 (1905).
[5]) Ann. inst. Past. **15**, 129 (1901).
[6]) Zentralbl. Bakt. **40**, 231 (1905).
[7]) Bioch. Zeitschr. **32**, 280 (1911).

vorher v. DUNGERN nach Infektion mit Staphylokokken ein spezifisch wirkendes Antiserum beobachtet hatte[1]).

Unter den ziemlich zahlreichen Arbeiten, welche nur auf die Bildung von Antienzymen aber nicht auf deren artspezifische Wirkungen sich beziehen, seien folgende erwähnt:

SACHS erhielt durch Immunisierung einer Gans ein Antipepsin[2]). Eine Antilaktase erhielt SCHÜTZE durch Immunisierung von Kaninchen und Hühnern[3]). Immunisatorische Erzeugung von Antidiastase wurde von PRETI sowie von SCHÜTZE und BRAUN für gewisse Fälle gefunden[4]). Die Hemmung des normalen Serums der Trypsinwirkung gegenüber ist von verschiedenen Forschern durch Injektion von Trypsinpräparaten um ein geringes erhöht worden[5]). Das normale Serum vermag dagegen nicht die Erepsinwirkung zu beeinflussen (GLAESSNER und STAUBER)[6]). Auch konnten BERGHELL und SCHÜTZE nicht durch Immunisierung mit Trypsin dem Serum hemmende Eigenschaften dem Enzym gegenüber, das die Polypeptide des Tyrosins und Leuzins spaltet, verleihen[7]).

Fassen wir zusammen, was über die Hemmung der Enzymwirkung gesagt worden ist, so ergibt sich, dass die Hemmung in den meisten der erwähnten Fälle auf der Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz beruht, wodurch die Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und Substrat verhindert wird. Dass diese Erklärungsweise die richtige ist, dürfte wohl in solchen Fällen für bewiesen angesehen werden können, wo das sogen. Reihenfolgephänomen vorhanden ist. In solchen Fällen wird die Hemmung bis zu einer gewissen Grenze um so ausgiebiger, eine je längere Zeit das Enzym und die hemmende Substanz auf einander einwirkten und je höher die Temperatur war, bei welcher diese Einwirkung stattfand. Dass das Resultat dieser Einwirkung nicht in einer Zerstörung von Enzym liegt, ist aus dem Grunde wahrscheinlich, weil die Hemmung bei gegebener Temperatur eine gewisse Grenze nicht überschreitet; dass keine Zerstörung stattfindet, kann mindestens für gewisse Fälle dadurch bewiesen werden, dass das Enzym durch zugesetzte Stoffe wieder aktiviert werden kann.

In einigen Fällen, wo das Reihenfolgephänomen nicht vorhanden war, scheint es trotzdem wahrscheinlich, dass die Hemmung durch die Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz zustande kommt. Es ist z. B. sehr wahrscheinlich, dass ein Substrat durch die Bildung einer Ver-

---

[1]) Münch. med. Woch. 1898, 1040.

[2]) Fortschr. Med. **20**, 593 (1901).

[3]) Zeitschr. Hyg. **48**, 457 (1904).

[4]) Bioch. Zeitschr. **4**, 6 (1907); Zeitschr. klin. Med. **64** (1907); Zeitschr. exp. Path. und Therap. **6**, 307 (1909).

[5]) DEAN, Trans. Path. Soc. **52**, 127 (1902); JOCHMANN und KANTAROWICZ, Zeitschr. klin. Med. **66**, 153 (1908); v. BERGMANN und BAMBERG, Berl. klin. Woch. **45**, 1396 (1908).

[6]) Bioch. Zeitschr. **25**, 204 (1910).

[7]) Zeitschr. Hyg. **50**, 305 (1905).

bindung mit dem Enzym die Einwirkung desselben Enzyms auf ein anderes Substrat beeinträchtigen kann. Die Verbindung Enzym-Substrat ist aber unter Aufspaltung des Substrates zerlegbar, und das Enzym wird also nicht an der hemmenden Substanz verfestigt wie in den Fällen mit Reihenfolgephänomen. Deshalb ist auch die Hemmung durch andere Substrate weniger ausgibig als die Hemmung durch Substanzen, welche das Enzym an sich verfestigen.

Schliesslich gibt es Fälle, wo die Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz nicht für bewiesen und vielleicht auch nicht für wahrscheinlich gehalten werden kann. Hierher gehört die Hemmung durch gewisse Endprodukte der Enzymwirkung und durch gewisse Salze. In einigen Fällen von Hemmung durch die Produkte dürfte die Hemmung nur scheinbar und durch synthetische Prozesse hervorgetäuscht sein. In anderen könnte vielleicht entweder die Bildung der Enzym-Substrat-Verbindung oder deren Zerlegung unter Aufspaltung des Substrates verlangsamt sein.

Nach allem dem könnte man die Hemmungserscheinungen, welche auf der Bildung einer Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz beruhen, voräufig folgendermassen einteilen:

A. Das Enzym wird an der hemmenden Substanz verfestigt.
1. Nicht artspezifische Hemmung
   a) Hemmung auf Grund Adsorption des Enzyms durch feste Pulver,
   b) Hemmung gewisser Enzymwirkungen durch normale Sera oder andere Kolloide.
2. Artspezifische Hemmung
   c) Die als Folge von Immunisierung erhaltenen Antienzyme,
   d) Gewisse aus der Magenschleimhaut einiger Tiere erhaltenen hemmenden Substanzen der tierischen Labenzyme.

B. Das Enzym wird nicht an der hemmenden Substanz verfestigt.
   e) Hemmung infolge der Aufnahme des Enzyms durch andere Substrate.
   f) Hemmung durch Verbindung des Enzyms mit Endprodukten der enzymatischen Wirksamkeit. (Auch andere Erklärungsweisen möglich und wahrscheinlich).

Die Natur der Verbindung zwischen hemmender Substanz und Enzym bleibt einstweilen unklar und dürfte vielleicht in verschiedenen Fällen in verschiedener Weise aufzufassen sein. Dass es bei der Hemmung durch feste Pulver um einen physikalischen Prozess sich handelt, ist wohl nach dem über die Adsorption Gesagten klar. Diese Adsorption unterscheidet sich aber in wichtigen Beziehungen von der Adsorption kristalloider Stoffe, indem dieselbe einerseits von der Menge des anwesenden Wassers unabhängig ist, anderseits mit der Temperatur entschieden zunimmt. Bei den vielen Ähnlichkeiten, welche zwischen fein verteilten festen Stoffen und kolloid gelösten Substanzen bestehen, und mit Rücksicht auf die Analogien, welche zwischen den Hemmungserschei-

nungen in den beiden Fällen nachgewiesen sind, könnte man geneigt sein, auch die Hemmung durch die kolloiden Stoffe der Sera als einen Adsorptionsprozess oder allgemeiner ausgedrückt als eine kolloide Reaktion zu betrachten. Nach dieser Betrachtungsweise würde die Verbindung durch physikalische Kräfte zustande gebracht werden. Unsere gegenwärtige Kenntnis solcher Prozesse reicht aber nicht aus für die Erklärung der in mehreren Fällen beobachteten spezifischen Hemmung und es muss wohl zugegeben werden, dass gegenwärtig auch keine andere Theorie für die Erklärung der Spezifizität ausreicht. Über diese Frage siehe ferner über Antigene und Antikörper (S. 193), sowie besonders EHRLICHS Seitenkettentheorie (S. 194).

Für die Beurteilung der Frage nach der Natur der Verbindung zwischen Enzym und hemmender Substanz ist es von einiger Bedeutung, die quantitativen Verhältnisse zu kennen, in welchen die beiden reagierenden Substanzen miteinander sich verbinden. Hierbei muss man aber sich erinnern, dass nach dem oben Gesagten die bereits gebildete Verbindung beim Zugeben des Substrates in ihrer Zusammensetzung geändert werden kann. Die analytische Bestimmung der wirksam gebliebenen Enzymmenge entspricht der durch das Substrat modifizierten Zusammensetzung der fraglichen Verbindung. In bezug auf die durch natives Serumalbumin neutralisierte Trypsinmenge fand HEDIN, dass eine geringe Serumalbuminmenge von einer gegebenen Trypsinmenge verhältnismässig mehr neutralisiert als eine grössere. Von konstanten Proportionen kann folglich keine Rede sein. Eine gegebene Serumalbuminmenge kann mit einem Überschuss an Trypsin derart gesättigt werden, dass neues zugesetztes Trypsin nicht beeinflusst wird[1]). Das oben (S. 165 ff.) abgehandelte Enzym-Zeit-Gesetz besagt, dass mit verschiedenen Enzymmengen derselbe Umsatz erhalten wird, wenn die Zeiten den angewandten Enzymmengen umgekehrt proportional variiert werden. Wie S. 166 gezeigt wurde, beweist dies, dass die Enzymwirkung der zugesetzten Enzymmenge proportional ist[2]). Am einfachsten wird dies so gedeutet, dass das Enzym immer mit Substrat gesättigt ist; wenn das Substrat nicht hierfür genügt, ist das Enzym-Zeit-Gesetz nicht in Geltung (S. 167 ff). Wird aber bei Versuchen über das Enzym-Zeit-Gesetz die gleiche Menge hemmender Substanz den Proben mit verschiedenen Enzymmengen zugegeben, so ist das Gezetz für diese Proben nicht gültig, sondern der Umsatz mit einer geringen Enzymmenge fällt geringer aus als der mit einer grösseren. Dies bedeutet offenbar, dass eine geringe Enzymmenge von der hemmenden Substanz verhältnismässig mehr aufgenommen hat als eine grössere Enzymmenge. Als Beleg mag ein Versuch angeführt werden, wo gekochtes und neutrales Serumalbumin einerseits für sich mit verschiedenen Mengen Trypsin verdaut wurde, anderseits, mit einer gegebenen Menge neutrales Eierklar versetzt, der gleichen Behandlung ausgesetzt wurde. Die Versuchsergebnisse sind aus folgender Tabelle zu ersehen:

---

[1]) Bioch. Journ. 1, 474 (1906).

[2]) Zeitschr. physiol. Chem. 57, 468 (1908).

Enzymmenge	Digestionszeit Tagen	Umsatz mit Serumalb.	Umsatz mit Serumalb. + Eierklar
15 ccm	1	10,95	8,8
7,5 „	2	10,8	5,0
5 „	3	10,85	2,85.

Die gleichen Ergebnisse wurden mit Lab und Milch bzw. Milch + Pferdeserum sowie mit Milch + Eierklar erhalten [1]).

Anhang:

Antigene und Antikörper.

Im Anschluss an die Hemmung der Enzymwirkung sollen auch andere ähnliche Prozesse etwas berührt werden. Unter dem Namen Antigene werden Substanzen zusammengefasst, welche, Tieren wiederholt eingespritzt, im Organismus die Bildung von Stoffen veranlassen, mit welchen die Antigene in irgendwelcher Weise zu reagieren vermögen. Der Prozess wird Immunisierung und die gebildeten Stoffe Antikörper oder in gewissen Fällen Immunkörper genannt. Meistens sind diese Substanzen spezifisch in dem Sinne, dass dieselben nur mit dem entsprechenden Antigen reagieren. Die chemische Zusammensetzung der Antigene sowie die der Antikörper ist nicht bekannt; dieselben dürften wohl immer zu den Kolloiden gehören oder zum mindesten mit Kolloiden vergesellschaftet auftreten.

Die Antigene sind entweder in Wasser in kolloider Form lösliche Substanzen oder treten dieselben als Bestandteile von Zellen auf. Zuerst sollen die löslichen Antigene besprochen werden.

Zu diesen gehören in erster Linie gewisse giftige Substanzen tierischen oder vegetabilischen Ursprungs (Toxine), z. B. Schlangengifte, Bakteriengifte, Rizin (aus den Samen von Ricinus communis), ferner Enzyme, sowie auch gewisse Eiweisskörper ohne spezielle Wirkungen. Die Reaktion mit den Antikörpern, welche im Blutserum der Tiere enthalten sind, äussert sich bei den Giften durch Aufhebung der Giftwirkung, bei den Enzymen durch Hemmung der Enzymwirkung und bei gewissen Eiweisskörpern durch Bildung eines Niederschlages, der sowohl das Antigen wie den Antikörper enthält. Antikörper von letzterem Typus werden Präzipitine genannt.

Am besten bekannt (durch die bahnbrechenden Untersuchungen von v. BEHRING [2]), und am meisten studiert sind diejenigen Antikörper, welche durch Toxine erzeugt werden und welche die Wirkung der Toxine auf den animalen Organismus neutralisieren (Antitoxine). Nach einer älteren Ansicht geschah dies durch irgend welche Einwirkung des Antitoxins auf die gegen die Toxine

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. 64, 82 (1909).

[2]) Deutsch. med. Woch. 1892; Zeitschr. Hyg. 12 (1892).

empfindlichen Zellen. Nachdem es sich aber herausgestellt hat, dass die Toxine auch in vitro durch die Antikörper neutralisiert werden, ist man nunmehr allgemein der Ansicht, dass die Neutralisierung durch die Bildung irgendwelcher Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper zustande kommt. Über die Natur dieser Verbindung und über die Weise, in welcher dieselbe gebildet wird, darüber gehen die Ansichten sehr auseinander.

Die älteste Theorie, welche sehr zur Kenntnis hierher gehöriger Verhältnisse beigetragen hat, rührt von P. Ehrlich her, dem man die Methode verdankt, eine Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren zu messen. Als Einheit wird diejenige Toxinmenge gewählt, welche eben genügt, um ein Meerschweinchen von gegebenem Gewicht in einer gewissen Zeit zu töten. Nach der sogen. Seitenkettentheorie von Ehrlich[1]) besitzen die Toxine einerseits eine sogen. haptophore Gruppe, mittelst welcher das Toxin sich an gewissen Zellen festzuhalten vermag, und andererseits eine sogen. toxophore Gruppe, durch die das Toxin seine giftige Wirkung ausübt. Die Bildung der Antikörper nach dem Einspritzen der Toxine liegt nach Ehrlich daran, dass diejenigen Zellen, welche durch die Toxine angegriffen werden, mit sogen. Rezeptoren ausgerüstet sind, welche für die Haftorgane der Toxine eben passen; die Toxine werden also an den fraglichen Zellen verankert und können erst dann mit Hilfe der toxophoren Gruppe ihre Wirkung anfangen. Durch die Inanspruchnahme der Rezeptoren werden die Zellen zu erneuerter Produktion von Rezeptoren gereizt, und zwar werden so viele Rezeptoren hergestellt, dass dieselben abgestossen werden und frei im Blutplasma erscheinen. Diese im Blute zirkulierenden Rezeptoren sind die Antikörper. Da dieselben imstande sind, das Toxin, unter dessen Einfluss sie gebildet wurden, zu binden, vermögen sie die mit solchen Rezeptoren versehenen Zellen gegen das Toxin zu schützen. Die toxophore Gruppe der Toxine kann beim Aufbewahren allmählich zerstört werden. Ein so verändertes Toxin kann sich fortwährend an Zell-Rezeptoren verankern und dadurch die Bildung von Antikörpern auslösen, vermag aber keine giftige Wirkung auszuüben. Ein Toxin ohne toxophore Gruppe wird von Ehrlich Toxoid genannt. Aus dem Gesagten folgt auch, dass die Toxoide mit dem Antikörper sich verbinden können.

Beim Neutralisieren eines Toxins entsteht nach Ehrlich eine chemische Verbindung zwischen dem Toxin und dem Antikörper und zwar wird von dieser Verbindung so viel gebildet, dass entweder das Toxin oder der Antikörper vollständig verbraucht wird. Nun sind aber die Bakteriengifte keine einfachen Körper, sondern Mischungen von mehreren Giften von verschiedener Giftigkeit und verschiedener Avidität zum Antikörper. Meistens werden die giftigsten zuerst neutralisiert, aber es kommt auch vor, dass ein weniger giftiger oder sogar ungiftiger Körper zunächst durch den Antikörper gebunden wird (Prototoxoide) oder dass ungiftige Körper parallel mit den eigentlichen Toxinen

[1]) Siehe z. B. Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antoxin, Berlin 1905 oder P. Ehrlich, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909.

gebunden werden (Syntoxoide). Etwa nach der Bindung der eigentlichen Toxine gebundene weniger giftige oder ungiftige Stoffe werden Toxone (auch Epitoxoide) genannt. Je nach den relativen Mengen und der Avidität der verschiedenen Bestandteile der Giftlösungen kann der Erfolg der Zugabe einer gegebenen Menge Antikörper ganz verschieden ausfallen.

Der Theorie von EHRLICH gegenüber vertritt ARRHENIUS die Ansicht, dass die Verbindung zwischen Toxin und Antikörper zwar chemischer Natur ist, aber dass deren Bildung nicht bis zum Verbrauch des einen Komponenten verläuft. Vielmehr stellt sich zwischen einerseits dem freien Toxin und dem freien Antikörper und andererseits der Verbindung von beiden ein Gleichgewicht ein, wie es das Massenwirkungsgesetz verlangt, nach der Formel

$$C_{Toxin} \cdot C_{Antikörper} = K. \, C^{n}_{Toxin + Antikörper} \text{ (S. 106).}$$

Für Tetanolysin (eine aus Tetanuskulturen erhaltene Substanz, welche rote Blutkörperchen auflöst) und dessen Antikörper ebenso wie für Diphterietoxin und dem entsprechenden Antikörper wurde $n = 2$ gefunden, d. h. bei der Verbindung eines Moleküls Toxin mit einem Molekül Antikörper sollen sich zwei Moleküle Toxin-Antitoxinverbindung bilden.

Die Giftwirkung, welche Mischungen aus Toxin und Antikörper geben, rührt von denjenigen Toxinmengen her, welche nach obiger Formel immer frei bleiben müssen [1]). Nach dieser Theorie ist also das Toxin ein einheitliches Gift; indessen nimmt ARRHENIUS nunmehr mit EHRLICH an, dass das Gift langsam in eine ungiftige oder weniger giftige Substanz sich verwandelt, die dasselbe Bindungsvermögen für Antitoxin hat, wie das Toxin selbst [2]).

Sowohl die Theorie von EHRLICH, ebenso wie die von ARRHENIUS, nehmen also eine chemische Bindung zwischen dem Antigen und dem Antikörper an Nach EHRLICH kann ausserdem noch das Substrat (oder die gegen das Antigen empfindlichen Zellen) mit dem Antigen sich verbinden, was mit der Theorie von ARRHENIUS unvereinbar ist.

Die Verbindung Toxin-Antitoxin entsteht erst allmählich und zwar wird es nunmehr von allen Seiten angenommen, dass das Toxin durch einen sekundären Prozess am Antikörper verfestigt wird (Ausnahme: Kobragifte). Die Bildung der Verbindung Toxin-Antitoxin ist also nicht in gewöhnlichem Sinne ein reversibler Prozess. Dies wird am einfachsten dadurch bewiesen, dass bis zu einer gewissen Grenze um so mehr Toxin neutralisiert wird, eine je längere Zeit verfliesst, bevor die freigebliebene Toxinmenge durch Einspritzung an Tieren oder in anderer Weise bestimmt wird [3]). Aus der Toxin-Antitoxinverbindung ist es in einigen Fällen gelungen, das Toxin wieder in wirksamer Form zu gewinnen und zwar durch Behandlung mit sehr verdünnter Salzsäure (MORGENROTH [4]). Vgl. auch S. 183 ff. über das Freiwerden von Lab aus der Verbindung mit normalem Serum und

[1]) Zeitschr. physik. Chem. 44, 7 (1903).

[2]) Immunochemie, Leipzig 1907, 132.

[3]) MARTIN und CHERRY, Proc. roy. soc. 1898, 420.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 5; Festschr. z. Eröffnung d. pathol. Instit. Berlin 1906; VIRCHOWs Arch. 190, 371. (1907).

mit Eierklar. Aus der Verbindung von Lab mit Antilab, erhalten durch Immunisierung, konnte HEDIN ebenfalls durch Behandlung mit Salzsäure und Neutralisieren das Lab wieder in wirksamer Form erhalten [1]).

Neuerdings ist eine dritte Betrachtungsweise der Toxin-Antitoxinreaktion hervorgetreten, welche der Tatsache Rechnung trägt, dass die Reaktion in einem heterogenen System sich abspielt. Nach dieser wäre die Reaktion als ein Adsorptionsprozess zu betrachten, und als Stütze für diese Auffassung lassen sich mehrere Beispiele anführen, wo fein verteilte feste Stoffe oder kolloide Substanzen Toxine aufnehmen und zwar in irreversibler Weise (NERNST [2]), BILTZ [3]), LANDSTEINER [4]).

Mit Rücksicht auf die geformten Antigene sei folgendes bemerkt:

Werden gewisse Zellen, z. B. Blutkörperchen, Bakterien, Spermatozoen Tieren eingespritzt, so werden Antikörper gebildet, welche Immunkörper (auch Ambozeptoren oder Sensibilisatoren) genannt werden. An und für sich sind die Immunkörper unwirksam, bilden aber zusammen mit Komplementen (oder Alexinen), welche normal im Serum vorkommen, sogen. Zytotoxine, welche die ihre Bildung auslösenden Zellengattungen zu zerstören vermögen. Solche Zytotoxine werden Bakteriolysine, Hämolysine usf. genannt, je nach der Art der angewandten Zellen. Die Immunkörper sind in ihrer Wirkung spezifisch, indem dieselben zusammen mit Komplementen nur diejenige Zellenart angreifen, auf deren Anregung sie gebildet wurden, und dazu gegen Hitze beständig; die Komplemente können mit verschiedenen Immunkörpern zusammen arbeiten und sind dazu sehr labil, indem dieselben meistens bei 56^0 in einer halben Stunde zerlegt werden. Andere unter dem Einfluss von eingespritzten Zellen erzeugten Antikörper zeigen dadurch ihre Wirkung, dass die ihre Bildung auslösenden Zellen mit den Antikörpern behandelt zusammenflocken und aneinander kleben. Solche Antikörper werden Agglutinine genannt. Wieder andere, die sogen. Opsonine machen die eingespritzte Zellenart (z. B. Bakterien) für die Phagozyten aufnahmefähig.

In bezug auf die Immunkörper nimmt EHRLICH an, dass dieselben einerseits mit der Zellengattung, unter deren Einwirkung sie entstanden sind, sich verbinden und anderseits auch mit dem Komplement. Sie dienen folglich dazu, die Komplemente, welche die eigentliche Wirkung ausüben, an den Zellen zu verfestigen, worauf der Name Ambozeptoren hindeutet. Die Immunkörper entsprechen nach EHRLICH der haptophoren Gruppe bei den Toxinen und die Komplemente der toxophoren. Nach der Ansicht von BORDET wirken die Immunköper in der Weise auf die Zellen ein, dass letztere gegen die Komplemente empfindlich werden, was in dem Namen Sensibilisatoren zum Ausdruck kommt.

[1]) Zeitschr. physiol. Chem. **77**, 229 (1912).
[2]) Zeitschr. Elektrochem. **10**, 379 (1904).
[3]) Ber. d. chem. Ges. **37**, 3147 (1904); Beitr. exp. Ther. **1**, 30 (1905).
[4]) Koll. Zeitschr. **3**, 221 (1908).

Als der Immunkörper mit dem entsprechenden Antigen sich verbindet, wird nach EHRLICH dessen Affinität zum Komplement in hohem Grade gesteigert. Hierauf beruht eine Methode, ein Antigen oder Ambozeptoren, welche für ein gegebenes Antigen angepasst sind, nachzuweisen (Methode der Komplementablenkung). Derselben liegt ausserdem folgende Überlegung zugrunde:

Wird ein gegebenes Immunserum auf 56° erhitzt, so wird nach dem oben Gesagten das Komplement zerlegt, und das Serum enthält nunmehr von dem ursprünglichen Zytotoxin nur den Immunkörper, welcher aber nach Zugabe von normalem Serum (Komplement) wieder wirksam wird. Wird also ein Antigen, das entsprechende Immunserum auf 56° erhitzt und normales Serum in passenden Mengen miteinander vermischt, so wird das Komplement gebunden, so dass, wenn nachträglich serumfreie rote Blutkörperchen und eine bestimmte Menge eines durch Immunisieren mit den Blutkörperchen gewonnenen Immunserums, das ebenfalls durch Erhitzen auf 56° seines Komplements beraubt worden ist, zugesetzt werden, keine Auflösung der roten Blutkörperchen (Hämolyse) stattfindet. Fehlte dagegen im ersten Gemenge entweder das Antigen oder der entsprechende Immunkörper, so wurde das Komplement nicht gebunden und es tritt nachträglich Hämolyse ein, weil das Komplement mit den zugesetzten hämolytischen Ambozeptoren sich verbinden kann.

Fünftes Kapitel.

Ionen- und Salzwirkung.

Wir haben schon verschiedene Prozesse erwähnt, welche auf den Einfluss von Ionen zurückzuführen waren. Hierher gehören z. B. die Ausfällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolyte, sowie auch verschiedene katalytische Prozesse. Dass es sich in dem letzteren Falle um Ionenwirkung handelt, wurde dadurch bewiesen, dass der Geschwindigkeitskoeffizient der Konzentration einer bestimmten Ionengattung proportional sich erwies. Indessen hat es sich gezeigt, dass der Geschwindigkeitskoeffizient z. B. bei der Inversion des Rohrzuckers durch Säure nur beim Gebrauch von verdünnten Säuren der Konzentration der H-Ionen proportional ist. Bei grösseren Konzentrationen treten Störungen ein, welche der Einwirkung der negativen Ionen der Säuren zugeschrieben werden. In ähnlicher Weise können katalytische Prozesse durch zugesetzte Salze beeinflusst werden (Salzwirkung S. 110, 116).

Die Enzymwirkung hat in gewissen Fällen der Enzymmenge proportional sich erwiesen. Einen Zusammenhang zwischen Ionenwirkung und Enzymwirkung hat EULER durch die Annahme herzustellen versucht, dass die Enzyme eine Vermehrung derjenigen Ionen veranlassen, welche auch ohne die Gegenwart des Enzyms die Reaktion herbeizuführen vermögen[1]). Andererseits nimmt J. LOEB an, dass auch die Enzyme elektrisch dissoziiert werden und dass ihre Wirkung an deren Gehalt an Ionen liegt. So ist z. B. das Pepsin eine schwache Base, welche mit zugesetzter Salzsäure ein Salz bildet, das stärker dissoziiert ist als die freie Base, in der gleichen Weise wie die Ammoniumsalze stärker dissoziert sind als das entsprechende Ammoniumhydrat; folglich wird die Wirkung des Pepsins durch Säure gesteigert[2]). Nach MICHAELIS und seinen Mitarbeitern sollen in der Saccharase die nicht dissoziierten Moleküle und in der Maltase die Anionen die Enzymwirkung ausüben[3]).

Viele enzymatische Prozesse werden durch die Gegenwart von Salzen der

[1]) Zeitschr. physik. Chem. **36**, 641 (1901).

[2]) Bioch. Zeitschr. **19**, 534 (1909).

[3]) Bioch. Zeitschr. **35**, 386 (1911); **49**, 333, **57**, 70 (1913).

Alkalien oder alkalischen Erden beeinflusst. So ist nach Beobachtungen von Bierri, Giaja und Henri sowie von Preti[1]) lange dialysierter Pankreassaft fast ohne Einfluss auf Stärke, wird aber durch Zugabe von NaCl oder anderen Salzen wieder wirksam. Nach Wohlgemuth kann die diastatische Kraft des Speichels durch Zusatz von NaCl um das zehnfache gesteigert werden[2]). Das Wirksame ist in beiden Fällen das Anion. (Vgl. S. 143 über Co-Enzyme.) Bemerkenswert ist auch die stark hemmende Wirkung, welche NaFl auf die enzymatische Spaltung von Estern ausübt (Loewenhart und Peirce, Amberg und Loewenhart[3]).

Auch andere Wirkungen von Salzen werden auf Ionenwirkungen zurückgeführt. Hierher gehören die Versuche von Dreser, nach welchen Quecksilbersalze, welche verhältnismässig stark dissoziiert sind, auf organische Gebilde (Hefe, Froschherz) giftig wirken, während das Kaliumquecksilberhyposulfit fast ungiftig ist. Da das letztere Salz sehr wenig freie Hg-Ionen enthält, wird die Giftwirkung im ersteren Falle den Ionen zugeschrieben[4]). Zu ähnlichen Resultaten gelangten Paul und Krönig, welche die Giftigkeit von Quecksilbersalzen für Sporen untersuchten. Dieselben fanden z. B., dass K_2Cy_4Hg, das kaum Hg-Ionen enthält, weit weniger giftig ist als eine äquivalente Lösung von $HgCy_2$[5]). Ähnliche Verhältnisse wurden von Maillard mit Kupfersalzen nachgewiesen[6]).

Es ist hauptsächlich das Verdienst Liebigs, den Nachweis geführt zu haben, dass die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Organe und Gewebe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso notwendig wie die organischen Körperbestandteile. Diese Bedeutung der Mineralbestandteile erhellt schon daraus, dass es kein tierisches Gewebe und keine tierische Flüssigkeit gibt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, dass gewisse Gewebe und Gewebselemente regelmässig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten. Diese Verteilung ist bezüglich der Alkaliverbindungen im allgemeinen derart, dass die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen hauptsächlich in den Formelementen vorkommen. Dementsprechend enthält die Zelle in der Regel Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während sie weniger reich an Natrium und Chlorverbindungen ist. Durch die grundlegenden Versuche von Forster wissen wir, dass anorganische Salze auch als Bestandteile der Nahrung für den tierischen Organismus unentbehrlich sind[7]).

Wir haben bereits die Bedeutung der Salze für die Herstellung eines für jeden Organismus ziemlich konstanten osmotischen Druckes besprochen. Dass die Bedeutung der Salze nicht zu der Erhaltung des osmotischen Druckes be-

[1]) Compt. rend. soc. biol. **60**, 479 (1906); **62**, 432 (1907); Bioch. Zeitschr. **4**, 1 (1907) **40**, 357 (1912).

[2]) Ebenda **9**, 1 (1908).

[3]) Journ. biol. Chem. **2**, 397 (1907).

[4]) Arch. exp. Pathol. Pharm. **32**, 456 (1893).

[5]) Zeitschr. physik. Chem. **21**, 411 (1896).

[6]) Compt. rend. soc. biol. **50**, 1210 1898).

[7]) Zeitschr. für Biol. **9**, 297 (1873); **12**, 464 (1877).

schränkt ist, geht zur Genüge daraus hervor, dass verschiedene Salzlösungen desselben osmotischen Druckes für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit ausgeschnittener Organe nicht gleichwertig sind. Nachdem S. RINGER nachgewiesen hatte, dass verschiedene organische Gebilde am besten funktionfähig erhalten bleiben in einer Lösung, die zur selben Zeit NaCl, $CaCl_2$ und KCl enthält[1]), haben verschiedene Forscher die zweckmässige Zusammensetzung solcher Lösungen angegeben. Für die Durchströmungsflüssigkeit des Säugetierherzens gibt LOCKE folgende Zusammensetzung an: 0,9—1 % NaCl, 0,02—0,024 % $CaCl_2$, 0,02—0,042 % KCl, 0,01—0,03 % $NaHCO_3$ [2]). Jedes der Salze NaCl, $CaCl_2$ und KCl übt für sich eine giftige Wirkung auf die Organe aus; diese Wirkung wird aber durch die Gegenwart der beiden anderen Salze aufgehoben (antagonistische Salzwirkung).

Diese neutralisierende Wirkung der Salze ist in den letzten Jahren namentlich von J. LOEB und seinen Mitarbeitern studiert worden. Als allgemeines Resultat hat sich dabei ergeben, dass das für die Erhaltung des Lebens günstigste Mengenverhältnis der drei Salze NaCl, KCl und $CaCl_2$ dasselbe ist wie das im Blute vorhandene. Besonders interessant sind die Versuche mit einem Meeresteleostier, Fundulus heteroclitus. Dieser Fisch kann merkwürdigerweise auch in destilliertem Wasser leben und ist also innerhalb weiter Grenzen von dem osmotischen Druck des umgebenden Mediums unabhängig. Folglich ist derselbe für das Studium der Giftwirkung von Salzen und Salzmischungen besonders geeignet. Auf diesen Fisch wirkt KCl in Konzentrationen, welche im Seewasser vorhanden sind, giftig, wenn es allein in der Lösung zugegen ist. Dasselbe gilt für NaCl. Dagegen leben die Fische beliebig lange in reinen Lösungen von $CaCl_2$ von der Konzentration, in welcher dieses Salz im Seewasser enthalten ist. 1 Mol. KCl kann durch 17 Mol. NaCl ziemlich vollständig entgiftet werden oder durch $8^1/_2$ Mol. Na_2SO_4. $^1/_2$ Mol. K_2SO_4 ist ebenso giftig wie 1 Mol. KCl. Die Giftigkeit der Kaliumsalze ist folglich an den K-Ionen gebunden, und die entgiftende Substanz ist das Na-Ion. $CaCl_2$ entgiftet eine KCl-Lösung, wenn bereits $^1/_{80}$ Mol. $CaCl_2$ auf 1 Mol. KCl vorhanden ist. $SrCl_2$ weist ein fast ebenso grosses Entgiftungsvermögen auf wie $CaCl_2$. NaCl in Konzentrationen, in welchen dieses Salz im Seewasser enthalten ist, lässt sich nur unvollständig durch KCl entgiften; erst durch Zugabe von $CaCl_2$ lässt sich eine vollständige Entgiftung herbeiführen. Die relative Giftigkeit der Ionen ändert sich wahrscheinlich mit der Konzentration. Die giftige Wirkung von Säuren auf Fundulus kann ebenso durch Neutralsalze aufgehoben werden[3]). Fundulus kann an erhöhte Temperaturen sich anpassen; eine erhöhte Temperatur kann aber leichter ertragen werden, wenn die Konzentration des umgebenden Mediums zur selben Zeit erhöht wird. Ebenso kann der Fisch an

[1]) Journ. Physiol. **6**, 154, 361 (1885), **7**, 118 (1886). **16**, 1, **17**, 23 (1895). **18**. 425 (1896).

[2]) Zentralbl. Physiol. **14**, 672 (1900).

[3]) Bioch. Zeitschr. **31**, 450; **32**, 155, 308; **33**, 480, 489 (1911); **39**, 167, 194; **43**, 181 (1912).

eine sonst deletäre Konzentration der Umgebung sich anpassen, wenn nur die Erhöhung der Konzentration allmählich geschieht[1]).

Die befruchteten Eier von Fundulus entwickeln sich nach LOEB ebensogut in salzfreiem Wasser wie in Meerwasser. Bringt man aber die befruchteten Eier in eine NaCl-Lösung von dem osmotischen Drucke des Meerwassers, so sterben dieselben ab; die Giftigkeit der NaCl-Lösung kann aber durch geringe Mengen eines fast beliebigen Salzes mit mehrwertigem Kation aufgehoben werden. Nicht nur die Salze der Erdalkalien, sondern auch die der Schwermetalle (z. B. Zinksulfat oder Bleiazetat) können in passender Konzentration die Giftigkeit der NaCl-Lösung neutralisieren[2]). Die Eier können also in Lösungen sich entwickeln, welche den fertigen Fisch töten.

Die antagonistische Wirkung von Salzen auf organische Gebilde liegt nach LOEB daran, dass die Salze in passenden Verhältnissen vermischt gleichsam eine „Gerbung“ der Protoplasmaoberfläche der Zellen bewirken, infolge welcher die Zellen für gewisse schädliche Substanzen, zu welchen auch die Salze selbst zu rechnen sind, undurchlässig werden. Die befruchteten Eier von Fundulus werden bereits durch NaCl und einen Schwermetallsalz gegerbt nicht aber die fertigen Fische[3]). Mehrere Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Eier nach der Befruchtung leichter permeabel sind als vor derselben[4]).

In diesem Zusammenhange mögen die hochinteressanten Untersuchungen von J. LOEB über künstliche Befruchtung von Eiern von niederen Meerestieren etwas besprochen werden. Nach diesen Versuchen werden nach der Befruchtung der Eier infolge einer Art von Zytolyse winzige Tröpfchen einer kolloiden Substanz an der Oberfläche des Eies gebildet. Diese Tröpfchen nehmen an Volumen zu und fliessen zu einer kontinuierlichen Masse zusammen, während ihre Oberfläche zu einer straffen, kontinuierlichen Membran — der Befruchtungsmembran — erhärtet. Der Prozess der Membranbildung ist in der Tat der wesentlichste Schritt bei der Befruchtung. Ausser durch Spermatozoen wird die Membranbildung durch verschiedene Eingriffe angeregt. Für manche Eier ist nichts weiteres nötig als die künstliche Hervorrufung des Membranbildungsprozesses, um die Eier zu veranlassen, zu normalen Larven sich zu entwickeln (z. B. Eier von Seesternen und gewissen Würmern). In anderen Fällen, z. B. bei den Eiern der Seeigel Strongylocentrotus, ist ein zweiter Eingriff nötig für die Erzielung normaler Larven. Die Hauptzüge der Behandlung solcher Eier sind folgende:

Die Bildung der Befruchtungsmembran kann dadurch erzielt werden, dass die Eier in Seewasser gebracht werden, das mit einer Fettsäure, z. B. Buttersäure, schwach angesäuert ist, und nach $1^1/_2$—2 Minuten wieder in normales Seewasser eingelegt werden, Die Membranbildung erfolgt alsdann. Weniger

[1]) Journ. exp. Zool. **12**, 543 (1912); Bioch. Zeitschr. **53**, 391 (1913).

[2]) PFLÜGERS Arch. **88**, 68 (1901).

[3]) Science **34**, 653 (1911).

[4]) LILLIE, Amer. Journ. of Physiol. **27**, 289 (1911); MC CLENDON, Ebenda **27**, 240; Science **32**, 122, 317; LYON und SHACKELL, Ebenda **32**, 249 (1910).

wirksam als die Fettsäuren sind Oxysäuren und besonders die anorganischen Säuren. Für die Säurewirkung sind die H-Ionen ohne Belang, und die Wirkung ist nach LOEB durch das Eindringen der undissoziierten Moleküle in die Eier bedingt. Parallel mit der Membranbildung setzen chemische Prozesse ein, unter welchen besonders Oxydationen zu bemerken sind. Diese Prozesse führen, wenn dieselben ungestört verlaufen, besonders bei 15° und darüber, rasch den Tod der Eier herbei. Dies kann aber dadurch verhindert werden, dass man 40—60 Minuten nach der Membranbildung die Oxydationsprozesse entweder durch Entziehung des Sauerstoffes oder durch Zugabe von etwas Zyankalium hemmt. Hierbei werden wahrscheinlich gewisse für das Ei schädliche Substanzen zerstört. Werden so behandelte Eier nach 2—3 Stunden in normales Seewasser zurückgebracht, so entwickeln sie sich in normaler Weise.

Die Membranbildung kann auch durch andere Agentien als Säuren hervorgerufen werden, z. B. durch Behandlung der Eier mit Saponin, Solanin, Digitalin, Seifen und fettlösenden Stoffen wie Amylen, Benzol, Toluol, Chloroform, Äther, Alkohol. Das Seeigelei wird auch durch das Serum gewisser Tiere zur Membranbildung veranlasst. Alkalien und Temperaturerhöhung können auch Membranbildung hervorrufen.

Anderseits können die chemischen Prozesse, welche, wenn sie ungestört verlaufen, den Tod des Eies herbeiführen, auch dadurch gehemmt werden, dass man die Eier etwa eine Stunde nach der künstlichen Membranbildung in eine hypertonische Lösung überträgt (z. B. 50 ccm Seewasser und 8 ccm norm. NaCl) und sie nach 20—50 Minuten in normales Seewasser zurückbringt.

Nach LOEB beruht also die künstliche Befruchtung der Seeigeleier auf zwei besonderen Eingriffen, von welchen der erste durch Zytolyse die Membranbildung mit Oxydationsprozessen herbeiführt, während der zweite den letzteren Prozessen die für die Erhaltung des Lebens erforderliche Richtung geben.

Die nicht befruchteten, reifen Eier gehen, wie Untersuchungen von LOEB an Seesterneiern zeigten, bei genügend hoher Temperatur in 4—6 Stunden zugrunde. Der Tod des Eies kann indessen dadurch verhindert werden, dass man dem Ei den Sauerstoff entzieht oder die Oxydation durch Zusatz einer Spur von Zyankalium hemmt. Wird aber das reife Ei durch Spermatozoen befruchtet, so bleibt es ebenfalls am Leben, obwohl der Befruchtungsprozess, wie WARBURG fand[1]), eine erhebliche Steigerung der Oxydation herbeiführt. Deshalb glaubt LOEB, dass die Spermatozoen das Leben des Eies dadurch retten, dass dieselben ausser einem membranbildenden Stoffe noch andere Stoffe mit ins Ei bringen, welche einen schädlichen Stoff oder Bedingungskomplex des unbefruchteten Eies beseitigt oder unschädlich machen, so dass nunmehr selbst die gesteigerte Oxydation keinen Schaden mehr anrichten kann[2]).

[1]) Zeitschr. für physiol. Chem. **57**, 1; **60**, 443, **66**, 305 (1910).

[2]) Zusammenfassende Übersicht der Untersuchungen von LOEB und seinen Mitarbeitern mit Literatur findet man in LOEBS Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906, 239. Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges, Leipzig 1908; Zeitschr. für physik. Chem. **70**, 220 (1910); Arch. für Entwickelungsmech. **31**, 658 (1910).

Die Reaktion einer Lösung. Die Reaktion, bei welcher ein chemischer Verlauf stattfindet, spielt in vielen Fällen eine wichtige Rolle. Da anderseits die saure oder alkalische Reaktion einer Lösung an deren Gehalt an H- bzw. OH-Ionen liegt, so ist es oft von Bedeutung, die Konzentration der genannten Ionengattungen bestimmen zu können. Diese lässt sich besonders in der Gegenwart von organischen Salzen nicht durch Titration mit Alkali bzw. Säure ermitteln. Bei dieser Titration wird nämlich das in der Lösung bestehende Gleichgewicht gestört, und es finden folglich auch andere Umsetzungen statt als die Neutralisation der H- bzw. OH-Ionen. Die verbrauchte Menge an Alkali bzw. Säure entspricht folglich nicht der ursprünglichen Konzentration der H- bzw. OH-Ionen.

Nach dem Massenwirkungsgesetze besteht zwischen den bei der Dissoziation des Wassers gebildeten Ionen H und OH einerseits und der Konzentration der nicht dissoziierten Moleküle anderseits folgende Gleichung:

$$C_H \cdot C_{OH} = K_1 \cdot C_{H_2O},$$

wo C_H, C_{OH}, die Konzentrationen der H- und OH-Ionen, C_{H_2O} die der nicht dissoziierten Wassermoleküle und K_1 eine Konstante bedeuten. Da C_{H_2O} in nur einigermassen verdünnten Lösungen als konstant zu betrachten ist, so haben wir

$$C_H \cdot C_{OH} = K,$$

wo K die Dissoziationskonstante des Wassers genannt wird. Da K eine konstante Grösse ist, lässt sich folglich die eine von den Zahlen C_H und C_{OH} berechnen, wenn die andere bekannt ist. Da C_H gewöhnlich bequemer als C_{OH} sich bestimmen lässt, wird C_H gewöhnlich auch für alkalisch reagierende Lösungen bestimmt. Umfassende Untersuchungen über diesen Gegenstand sind von SÖRENSEN ausgeführt worden[1]). Derselbe findet für K bei 18^0 den Wert $10^{-14,14}$. C_H wird in zweierlei Weise bestimmt. Die bessere Methode, die elektromotorische, gründet sich auf die von NERNST entwickelte Theorie für die elektromotorische Kraft der Gasketten[2]). Wird nämlich ein mit Platinschwarz beladenes Platinblech in eine wässrige Lösung getaucht und diese mit Wasserstoff gesättigt, so entsteht zwischen dem Platin und der Lösung eine elektrische Potentialdifferenz, deren Grösse gesetzmässig von der Konzentration der Wasserstoffionen in der Lösung abhängt. Auf diese Theorie und die Ausführung der Messung der Potentialdifferenz soll hier nicht des Näheren eingegangen werden[3]). Wird die Konzentration der Wasserstoffionen C_H in Grammionen pro Liter durch die Zahl 10^{-p} ausgedrückt, so wird nach dem Vorschlag von SÖRENSEN der Name Wasserstoffionenexponent und die Bezeichnung p_H für den numerischen Wert des Exponenten dieser Potenz benutzt. Das Verhältnis zwischen p_H und der elektromotorischen Kraft π an der Berührung

---

[1]) Bioch. Zeitschr. **21**, 131 (1909, auch Ergebn. d. Physiol. Vol. 11.

[2]) Zeitschr. für physik. Chemie **4**, 129 (1889); Siehe auch NERNST, Theoretische Chemie, 6. Aufl. 743.

[3]) Die Literatur bezüglich der Bestimmung findet man in der zitierten Arbeit von SÖRENSEN, 151. Die ganze Bestimmung wird von MICHAELIS in ABDERHALDENs Handbuch d. bioch. Arbeitsmethoden. Bd. **5**, 500, beschrieben.

zwischen dem Platin und der Lösung lässt sich graphisch durch eine Gerade ausdrücken, infolgedessen, wenn π bekannt ist, p_H sehr leicht gefunden werden kann (die Exponentiallinie).

Die andere Methode, deren SÖRENSEN für die Bestimmung von C_H sich bedient, ist eine kolorimetrische und beruht auf Anwendung von Indikatoren. Es werden nach vielen Prüfungen 20 Indikatoren empfohlen, von denen aber den einzelnen ein ganz bestimmtes Anwendungsgebiet zufällt[1]). Sobald es um mehr als eine qualitative Schätzung sich handelt, müssen die durch die Indikatoren hervorgerufenen Farbennuancen mit den in Lösungen von bekannten Konzentrationen der H-Ionen durch dieselben Indikatoren erzeugten Nuancen verglichen werden. Solche Standardlösungen, welche es erlauben die Konzentrationen der H-Ionen in beliebiger Weise zu variieren, werden von SÖRENSEN angegeben, und der Abhandlung wird eine Kurventafel beigegeben, aus welcher, wenn die Zusammensetzung einer Standardlösung bekannt ist, der entsprechende Wert von p_H abgelesen werden kann. Die Ziffer p_H ist für die Standardlösungen mit Hilfe der elektrometrischen Methode bestimmt. Die Standardlösungen sind so gewählt, dass dieselben als natürliche Schutzwehr gegen zu schroffe Änderungen von p_H dienen (sog. Puffer)[2]).

Wie oben gesagt, ist nach SÖRENSEN die Dissoziationskonstante des Wassers $= 10^{-14,14}$ bei 18° oder $C_H \cdot C_{OH} = 10^{-14,14}$. Bei neutraler Reaktion ist $C_H = C_{OH}$ und folglich $C_H = 10^{-7,07}$ oder $p_H = 7,07$. Geringere Werte für p_H entsprechen saurer und grössere alkalischer Reaktion.

Für elektrometrische Reaktionsbestimmungen kohlensäurehaltiger Flüssigkeiten hat HASSELBALCH eine Abänderung der SÖRENSENschen Methodik vorgeschlagen[3]). Mit Hilfe derselben haben HASSELBALCH und LUNDSGAARD Messungen über die Reaktion des Blutes ausgeführt[4]). Aus denselben geht hervor, dass bei einer Temperatur von 38,5°, wo der Wert $p_H = 6,78$ der neutralen Reaktion entspricht, für definierbares Ochsenblut die Zahl $p_H = 7,36$ erhalten wird und die Reaktion folglich schwach alkalisch ist. Der Einfluss der respiratorischen Schwankungen der CO_2-Spannung auf die H-Ionenkonzentration des Blutes ist von messbarer Grösse. Das Gesamtblut besitzt grössere H-Ionenkonzentration als das Serum bei gleicher CO_2-Spannung aber kleiner als die Blutkörperchen. Für Menschenblut, mit CO_2 unter 40 mm Spannung bei 38° gesättigt, fand LUNDSGAARD $p_H = 7,19$[5]). Als Mittelwert des normalen Venenblutes des Menschen fanden MICHAELIS und DAVIDOFF $p_H = 7,35$ für 37,5[6]).

1) SÖRENSEN, Enzymstudien, Bioch. Zeitschr. **21**, 253.

2) Ebenda S. 167. Siehe auch Aufsätze von P. RONA in ABDERHALDENs Handbuch d. bioch. Arbeitsmethoden. Bd. **5**, 317 u. 1905. Die Kurventafel ist auch gesondert im Verlag von F. Springer, Berlin erschienen.

3) Ebenda **30**, 317 (1910) **49**, 451 (1913).

4) Ebenda **38**, 77 (1911).

5) Ebenda **41**, 264 (1912).

6) Ebenda **46**, 131 (1912).

Sachregister.

Autorenregister.

Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften.

Zugleich

Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden.

Von Dr. chem. et med. **H. J. Hamburger,**

Professor der Physiologie an der Reichsuniversität Groningen.

3 Bände. Preis Mk. 50.—.

Inhalt:

Erster Band. Physikalisch-Chemisches über osmotischen Druck und elektrolytische Dissoziation. — Bedeutung des osmotischen Drucks und der elektrolytischen Dissoziation für die Physiologie und Pathologie des Blutes. **Mk. 16.—.**

Zweiter Band. Zirkulierendes Blut. Lymphbildung. — Ödem und Hydrops-Resorption. — Harn und sonstige Sekrete. — Elektrochemische Aziditätsbestimmung. — Reaktionsverlauf. **Mk. 16.—.**

Dritter (Schluss-) Band. Isolierte Zellen. — Kolloide und Fermente. — Muskel- und Nervenphysiologie. — Ophthalmologie. — Geschmack. — Embryologie. — Pharmakologie. — Balneologie. — Bakteriologie. — Histologie. **Mk. 18.—.**

Harn-Untersuchungen

und ihre diagnostische Verwertung.

Von Dr. **Carl Bruno Schürmayer**-Berlin

Spezialarzt für Gallensteinkranke, Magen-, Darm-, Leberleidende und Bauchchirurgie.

Zweite, gänzlich umgearbeitete und vermehrte Auflage.

Preis gebunden Mk. 7.20.

Verf. stellt die mikroskopischen und chemischen Untersuchungsmethoden für den Praktiker zusammen, durch welche schnelle Orientierung erzielt wird. Die Fortschritte der Physiologie sind ebenso berücksichtigt wie die der chemisch-physiologischen und klinischen Untersuchungsmethoden. So wird das Buch zu einem willkommenen Hilfsmittel für den Praktiker und ist zu empfehlen.

Deutsche Medizinal-Zeitung.

Sexualleben und Nervenleiden.

Nebst einem Anhang

Über Prophylaxe und Behandlung der sexuellen Neurasthenie.

Von

Hofrat Dr. **L. Löwenfeld,**

Spezialarzt für Nervenkrankheiten in München.

Fünfte, zum Teil umgearbeitete und sehr vermehrte Auflage.

Preis Mk. 11.—, gebd. Mk. 12.—.

Ärztliche Lebensfragen

und

ihre moderne Lösung.

Für Ärzte und Laien

von

Dr. **Georg Honigmann** in Wiesbaden.

Preis Mk. 2.40.

Der Wille zum Schlaf.

Altes und Neues über Schlaf und Schlaflosigkeit.

Ein Vortrag

von

Dr. Wilhelm Stekel in Wien.

Preis Mk. 1.40.

Das Geheimnis der menschlichen Sprache.

Von

Dr. med. et phil. **Niessl v. Mayendorf,**

Privatdozent an der Universität Leipzig.

Preis Mk. 2.—.

Der Lebensprozers der Nervenelemente.

Von

Dr. **V. Franz,** Leipzig-Marienhöhe.

Preis Mk. 2.40.

Einleitung. Grenzfragen. — Das Neuron, die Nervenzelle. — Entwickelung der Neurosen. — Vergleichend-Anatomisches. — Die Bestandteile der Nervenzellen und ihre Funktion. — Ermüdung und Schlaf. — Grundlagen der Übung und Assoziation. — Der Vorgang der Nervenleitung. — Alterserscheinungen. — Nochmals Grenzfragen.